



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Rachel Paes Guimarães

Análise de Conectividade Estrutural e Funcional em pacientes com Doença de
Parkinson

CAMPINAS

2015

Rachel Paes Guimarães

Análise de Conectividade Estrutural e Funcional em pacientes com Doença de
Parkinson

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Ciências.

ORIENTADOR: Dr. Fernando Cendes

COORIENTADOR: Dra. Anelyssa Cysne Frota D'Abreu

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA RACHEL PAES GUIMARÃES, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. FERNANDO CENDES.

CAMPINAS

2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2011/19958-4

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G947a Guimarães, Rachel Paes, 1984-
Análise de conectividade estrutural e funcional em pacientes com doença de Parkinson / Rachel Paes Guimarães. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Fernando Cendes.

Coorientador: Anelyssa Cysne Frota D'Abreu.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Parkinson. 2. Neuroimagem. 3. Imagem por tensor de difusão. I. Cendes, Fernando, 1962-. II. D'Abreu, Anelyssa Cysne Frota. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Structural and functional analyzes in Parkinson's disease

Palavras-chave em inglês:

Parkinson's disease

Neuroimage

Diffusion tensor imaging

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Tania Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

Luis Eduardo Gomes Garcia Betting

Henrique Ballalai Ferraz

Marcondes Cavalcante Franca Junior

Data de defesa: 23-10-2015

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

RACHEL PAES GUIMARÃES

ORIENTADOR: FERNANDO CENDES

COORIENTADOR: ANELYSSA CYSNE FROTA D'ABREU

MEMBROS:

1. PROF. DR. FERNANDO CENDES
 2. PROF. DR. MARCONDES CAVALCANTE FRANCA JUNIOR
 3. PROFA. DRA. TANIA APARECIDA MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO
 4. PROF. DR. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING
 5. PROF. DR. HENRIQUE BALLALAI FERRAZ
-

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 23/10/2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, meus pais e meu irmão por sempre me apoiarem e acreditarem também nos meus sonhos.

Ao meu marido, por estar presente, me apoiar nas horas difíceis, e por ser, como ele diz, meu fã número 1.

Aos meus amigos, que mesmo sem entender direito o que eu faço sempre torceram por mim.

Ao Prof. Fernando Cendes por ter possibilitado a realização desse trabalho e por ter acreditado em mim.

À minha querida coorientadora Anelyssa por toda a ajuda, apoio, paciência e amizade durante toda a realização do projeto.

Às meninas do *Movement Disorders team* pela colaboração no projeto, e por animar quintas feiras, sábados e viagens.

Aos amigos do LNI por tornarem os dias de trabalho mais divertidos e alegres.

À Monica por todos os longos e divertidos sábados.

Ao MNI por ter me proporcionado um período de grande aprendizado durante o sanduíche.

A FAPESP pela concessão da bolsa de estudos (processo 2011/19958-4).

Aos pacientes por tornarem possível a realização desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo. Ela é uma doença multi-sistêmica, caracterizada por sintomas motores e não-motores. A fisiopatologia da DP ainda não foi totalmente elucidada e a maioria dos estudos de imagem já realizados, utilizaram a técnica de morfometria baseada em voxels, comparando subgrupos de pacientes, com ou sem determinados sintomas.

Objetivos: Avaliar indivíduos com DP através de diferentes técnicas de análise de imagem.

Métodos: Avaliamos 101 pacientes (71 homens) e 69 controles. Oitenta e cinco pacientes passaram por avaliação clínica e destes, 36 apresentaram o primeiro sintoma em hemisfério direito, e em 56 o principal sintoma foi o tremor.

Os pacientes foram avaliados através das escalas *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) ($59,33 \pm 9.8$), *Hoehn & Yahr* (H&Y) (2.84 ± 1.2), *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition* (SCOPA-COG) (19.24 ± 6.8), *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Psychiatric Complications* (SCOPA-PC) (3.6 ± 7.8), *Non-Motor Symptoms Scale* (NMSS) (69.57 ± 48.19) e Escala de Schwab & England para atividades de vida diária ($73\% \pm 22\%$). Utilizamos as seguintes técnicas de análise de imagem: imagem por tensor de difusão (DTI), análise de espessura cortical (EC) e ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI).

Resultados: Na análise de DTI nós avaliamos três tratos: corticoespinhal, cíngulo e corpo caloso. No trato corticoespinhal encontramos aumento de anisotropia fracional (FA) e diminuição nos valores de difusividade média (MD), difusividade axial (AD) e radial (RD). No cíngulo não encontramos diferenças significativas, e no corpo caloso encontramos diminuição de FA nos pacientes. Evidenciamos também associação entre MD e RD em trato corticoespinhal e cíngulo com a SCOPA-COG; FA e RD em corpo caloso com a UPDRS-III. Valores de FA menores que 0.559467 no trato corticoespinhal, diferenciaram corretamente pacientes de controles em 85.04% dos casos, com sensibilidade de 89.04% e especificidade de 79.63%. Na análise de EC não encontramos diferenças significativas entre pacientes e controles, porém, quando dividimos os pacientes em subgrupos leve, moderado e grave encontramos diferenças nos 3 grupos. O grupo leve apresentou diminuição da EC em giro

temporal superior, giro reto e córtex olfatório, já o grupo moderado apresentou diminuição da EC em giro pós-central, área motora suplementar e giro frontal inferior, e o grupo grave em giro frontal inferior, giros pré- e pós-central, área motora suplementar, giro frontal inferior, giro reto, polo temporal, giro fusiforme, giro temporal médio e giro occipital. Encontramos correlação entre os escores da UPDRS-III e EC. Considerando a análise funcional encontramos alteração de conectividade em diversas regiões como lobos frontal, temporal e occipital, tálamo e tronco cerebral. Em relação às redes funcionais encontramos alteração de conectividade na *default mode network* e rede visual.

Conclusão: Utilizamos técnicas complementares para avaliar alterações cerebrais na DP. Demonstramos alterações estruturais e funcionais em regiões análogas, entretanto, ainda não é possível determinar se as alterações funcionais são consequência ou causa direta das alterações estruturais, ou ocorrem em paralelo como resultado da fisiopatologia da doença. Valores de FA no trato corticoespinhal podem ser utilizadas como biomarcador, porém estudos longitudinais são necessários para confirmar estes achados.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Neuroimagem, Imagem por tensor de difusão.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world. It is a multisystemic disorder characterized by motor and non-motor symptoms. The pathophysiology of PD has not been fully elucidated and previous imaging studies mostly used voxel-based morphometry, comparing subgroups of patients, with or without certain symptoms.

Objectives: The aim of this study was to evaluate individuals with PD through different imaging techniques.

Methods: We evaluated 101 patients (71 men) and 69 controls. Eighty-five patients underwent clinical evaluation and of those, 36 had the first symptom at right, and in 56 the main symptom was tremor. Patients were assessed through scales: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (59.33 ± 9.8), Hoehn & Yahr (H & Y) (2.84 ± 1.2), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG) (19.24 ± 6.8), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Psychiatric Complications (SCOPA-PC) (3.6 ± 7.8), Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) (69.57 ± 48.19) and Schwab & England scale for activities of daily living ($73\% \pm 22\%$). We use the following image analysis techniques: diffusion tensor imaging (DTI), cortical thickness analysis (CTA) and resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI).

Results: In the DTI, we evaluated three tracts: corticospinal, cingulum and corpus callosum. In the corticospinal tract, we found increased fractional anisotropy (FA) and decreased mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD). There were no significant differences in the cingulum, and we observed decreased FA in the corpus callosum. There was an association between MD and RD in the corticospinal tract and cingulum with the SCOPA-COG scores, and between the FA and RD in the corpus callosum and the UPDRS-III. FA values lower than 0.559467 in the corticospinal tract, properly differentiated patients from controls in 85.04 % of cases, with a sensitivity of 89.04% and specificity of 79.63%. There were no significant differences between patients and controls in CTA, however, when the patients were divided into mild, moderate and severe subgroups, we found differences in the three groups. The mild group had decreased CT in the superior temporal gyrus, gyrus rectus and the olfactory cortex, the moderate group exhibited reduced CT in the postcentral gyrus, the supplementary motor area and the inferior frontal

gyrus, while the severe group presented decreased CT in the inferior frontal gyrus, precentral and postcentral gyrus, supplementary motor area, inferior frontal gyrus, gyrus rectus, temporal pole, fusiform gyrus, middle temporal gyrus and occipital gyrus. We found an association between the UPDRS-III scores and CT. We found decreased connectivity between various areas in the frontal, temporal and occipital lobes, thalamus and brainstem. We found reduced connectivity in the default mode network and the visual network.

Conclusion: We used three complementary techniques to assess brain changes in PD. We demonstrated structural and functional changes in similar regions; however, it is still not possible to determine whether the functional deficits occur due to structural changes or vice versa. FA values in the corticospinal tract may be used as a biomarker; however, longitudinal studies are necessary to confirm these findings.

Keywords: Parkinson disease, Neuroimaging, Diffusion tensor imaging.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
OBJETIVO.....	18
MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	28
DISCUSSÃO.....	59
CONCLUSÃO.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXOS	
ANEXO1- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	90
ANEXO2 – TCLE.....	92
ANEXO3 – FICHA DE AVALIAÇÃO.....	112

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) foi inicialmente descrita em 1817 por James Parkinson em um ensaio denominado “Essay on the Shaking Palsy”. Atualmente é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, atrás somente da Doença de Alzheimer. Sua incidência varia de 10.8 a 17.2/100.000 e acredita-se que atinja 1% da população acima dos 60 anos^{1,2}. A DP é progressiva e a média da idade de início é de 55 anos, porém sua incidência e prevalência aumentam com o envelhecimento³. Devido às mudanças demográficas e ao aumento da expectativa de vida, o número de indivíduos acometidos pela DP tende a dobrar até 2050⁴.

Existem dois eventos centrais na fisiopatologia da DP: a degeneração da substância negra pars compacta (SNc) e deposição dos corpúsculos de Lewy, levando a diminuição da dopamina estriatal⁵. Estima-se que os sintomas motores apareçam quando já houve uma perda de 50 – 70% dos neurônios dopaminérgicos na SNc, devido a um mecanismo de compensação no estriato através de um aumento na atividade neuronal e sensibilização de receptores dopaminérgicos⁶.

A etiologia da doença ainda é desconhecida, porém acredita-se que a homeostase da SNc seja vulnerável a diferentes fatores genéticos, ambientais e endógenos^{7,8}. Esses fatores levam a disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, alterações na agregação e conformação da alfa-sinucleína, associados possivelmente a processos inflamatórios eventualmente resultando em morte celular^{9,10}. Sabe-se que fatores ambientais como tabagismo, ingestão de cafeína, índices elevados de ácido úrico e o uso de drogas antiinflamatórias reduzem o risco da DP, ao passo que a exposição crônica a pesticidas, traumatismo crânio-encefálico, vida em ambiente rural e o consumo de leite e derivados estão relacionados ao desenvolvimento da DP¹¹. As alterações cerebrais encontradas na DP podem estar relacionadas também ao envelhecimento, pois a degeneração das células da SNc foi encontrada em indivíduos idosos sem DP, e estudos que avaliavam a SNc em pacientes com DP também encontraram alterações nos indivíduos controle¹². Ainda não se sabe porquê alguns neurônios são mais suscetíveis ao processo neurodegenerativo.

Além do sistema dopaminérgico, outros neurotransmissores estão envolvidos. Há degeneração da região ventral do tegmento do pedúnculo pontino, locus ceruleus, vias colinérgicas ascendentes do núcleo basal de Meynert e células produtoras de hipocretina no hipotálamo¹³. Essas alterações não-dopaminérgicas são provavelmente responsáveis pelos sintomas não-motores da DP¹⁴.

Os sintomas motores cardinais da DP são seis: rigidez, bradicinesia, tremor de repouso, instabilidade postural, freezing e postura fletida de tronco, membros e pescoço^{15,16}. O diagnóstico é clínico. Um dos critérios mais utilizados são os Critérios do Banco de Cérebros de Londres¹⁷. Basicamente existem três formas de apresentação clínica da DP: acineto-rígido caracterizado pela presença predominante de acinesia e/ou rigidez, pouco ou nenhum tremor; o segundo subtipo caracterizado por tremor dominante e o terceiro subtipo, ou misto, que é caracterizado por uma mistura dos sintomas dos dois primeiros subtipos. Essa classificação em subtipos normalmente leva em consideração os escores parciais da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)^{18,19}.

Os sintomas não-motores estão presentes na fase pré-motora da DP e em toda fase motora. Na fase pré-motora a depressão, hiposmia, constipação, sonolência diurna excessiva e distúrbio comportamental do sono REM podem estar presentes até 20 anos antes dos sintomas motores²⁰. Durante a fase motora, sintomas como alterações de humor e cognição, falta de iniciativa, depressão, apatia, demência, distúrbios do sono, disfunção autonômica e dor, são os maiores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida, em especial em fases avançadas e tardias da doença^{21,22,23}.

Acredita-se que as alterações cerebrais sigam uma determinada sequência que pelo menos parcialmente se correlacionam a sintomatologia clínica. Em 2003, Braak propôs o estadiamento da deposição de corpúsculos de Lewy: os estágios I e II indicam deposição dos corpúsculos de Lewy no bulbo olfatório e áreas posteriores do tronco cerebral; nos estágios III e IV a aglomeração de sinucleína se estenderia até a SNc, córtex entorrinal e hipocampo; os estágios V e VI envolvem lobo temporal, ínsula e giro do cíngulo anterior⁷.

O uso da ressonância magnética (RM) permitiu avaliar de forma

sistemática as alterações cerebrais na DP. Uma das técnicas mais utilizadas foi a morfometria baseada em voxels (VBM)^{24,25}. Há cinquenta e sete estudos originais utilizando o VBM na avaliação de pacientes com DP, abrangendo desde estados iniciais até fases tardias da DP^{26,27,28}. Destes, 34 estudavam a presença de síndromes motoras e não-motoras específicas como alucinações visuais²⁹, freezing³⁰, demência³¹, sonolência diurna excessiva³², apatia³³, depressão³⁴, tremor de repouso³⁵ e transtornos de impulsividade³⁶ comparando indivíduos com DP com e sem cada uma destas síndromes.

Estudos utilizando imagem por tensor de difusão - *diffusion tensor imaging*- (DTI) tem se mostrado extremamente úteis nos estágios iniciais da DP e provavelmente poderão ser utilizados na avaliação longitudinal de pacientes como marcadores de progressão de doença e resposta a terapia^{37,38}. O tensor de difusão pode ser usado para caracterizar a difusão tridimensional da água como uma função espacial. Os tensores de difusão descrevem a magnitude, o grau de anisotropia e a orientação da difusão³⁹. A partir do tensor de difusão, é possível obter os auto-vetores (v_1 , v_2 e v_3 , correspondendo aos eixos do elipsoide) e auto-valores (λ_1 , λ_2 e λ_3) para cada um dos eixos, os quais correspondem, respectivamente, à direção principal de difusão e à difusividade a eles associada⁴⁰.

Através das imagens obtidas pela difusão, pode-se chegar a duas medidas, a difusividade média (MD) e a anisotropia fracional (FA); a primeira representa a magnitude da difusão e a segunda quantifica a direção preferencial da difusão das moléculas de água através dos tratos de substância branca (SB). Estudos mais recentes sugerem que a amplitude dos auto-valores ou a combinação destes tenham uma relação mais específica com as alterações de SB. Por exemplo, a difusividade axial (AD) que é o principal auto-valor da difusão (λ_1), e está relacionada com degeneração axonal, e a difusividade radial (RD) que é a média entre os outros dois auto-valores ($(\lambda_2 + \lambda_3)/2$), aparenta ser modulada pela mielina presente na SB³⁹. Essas informações podem complementar àquelas obtidas em exames ponderados em T1 ou T2^{41,42}. A imagem por difusão ou tractografia é uma ferramenta importante na avaliação das doenças neurodegenerativas, pois consegue demonstrar esta perda neuronal/axonal através de uma alteração nos valores de FA e MD⁴³.

Em pacientes “de novo”, isto é, sem tratamento para DP, em estágio inicial, o DTI de alta resolução da porção ventral da SNc apresentou sensibilidade e especificidade de 100% para diferenciar indivíduos afetados de controles⁴⁴. Estes achados, no entanto, nunca foram reproduzidos⁴⁵. Pacientes com DP demonstraram redução de FA em SNc rostral à direita que se correlacionou positivamente com os escores da UPDRS⁴⁶. Alterações microestruturais também foram descritas em regiões subcorticais como a SNc, o globo pálido e o tálamo⁴⁷. Indivíduos com DP com depressão apresentam redução dos valores de FA no fascículo uncinado, fascículo longitudinal superior e inferior e radiação talâmica quando comparados àqueles sem depressão⁴⁸.

As alterações corticais avaliadas através de mensuração da espessura cortical (EC) são estudadas há algum tempo por diversos autores em diferentes doenças neurológicas. O envelhecimento natural, a doença de Alzheimer, a doença de Huntington e outras doenças degenerativas foram as primeiras a serem estudadas pela análise da EC⁴⁹. Através de softwares automáticos, é possível avaliar a EC de maneira precisa e com bastante detalhamento sobre as diferenças entre SB e substância cinzenta (SC), garantindo assim uma análise eficaz em relação às diferenças morfológicas e estruturais de diversas regiões cerebrais. Além disso, a segmentação das áreas cerebrais permite a diferenciação visual e sua representação estatística.

Estudos prévios demonstraram diminuição da EC na DP em diferentes regiões cerebrais como os córtices temporal, frontal e occipital^{27,50,51}. Pereira et al. demonstraram diminuição difusa da EC no lobo occipital lateral, parietal, temporal, frontal e regiões pré-motoras⁵². Indivíduos com DP com início dos sintomas à esquerda apresentam diminuição significativa de EC em regiões como córtex motor sensorial primário, córtex motor, lóbulo paracentral e giro parhipocampal. Essas alterações não foram encontradas no grupo que apresentou os primeiros sintomas à direita⁵³.

Uma outra técnica de avaliação de imagem avalia as interações entre diferentes regiões do cérebro baseado na correlação temporal do efeito BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) espontâneo em uma variação de frequência muito pequena (0.01 – 0.1 Hz)^{54,55}. Sabe-se que a ativação neuronal leva a um aumento do consumo de ATP, o que gera uma necessidade

maior de glicose e oxigênio. Para que essa necessidade seja suprida, ocorre um aumento da perfusão local provocando alterações nos níveis de oxihemoglobina (HbO₂) e desoxihemoglobina (dHb). As alterações na concentração de dHb atuam como um agente de contraste endógeno, permitindo a geração de imagens funcionais. *Resting-state functional MRI* ou ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) é um método de imagem que mostra a atividade sináptica através de alterações no fluxo sanguíneo e na relação HbO₂:dHb⁵⁶ e pode, dessa forma, avaliar a função cerebral medindo a conectividade funcional (CF) entre regiões cerebrais espacialmente distintas^{57,58}.

Várias redes que abrangem regiões cerebrais que exibem CF durante o repouso foram descritas anteriormente em indivíduos saudáveis, dentre elas as redes sensório-motora, visual, rede de processamento auditivo, rede de funções executivas e a *default mode network* (DMN)⁵⁹. Giro occipital superior e lateral fazem parte da rede visual. Giros orbital e frontal médio, parietal superior, giro temporal médio e cíngulo posterior integram uma rede associada à memória. Já os giros pré- e pós-central estão relacionados com a rede sensório-motora^{60,61}. A DMN consiste no córtex parietal bilateral, o lóbulo quadrado e o cíngulo posterior (PCC), cíngulo anterior (ACC), córtex pré-frontal medial (MPFC), hipocampo e tálamo⁵⁴.

Estudos avaliando conectividade em estado de repouso na DP ainda são muito controversos, alguns estudos evidenciaram aumento de conectividade na DMN nos indivíduos com DP^{62,63} ao passo que outros evidenciaram diminuição da CF na mesma região^{64,65}.

Wu et al utilizando uma medida de CF global através de análise gráfica, encontraram aumento de acoplamento no córtex motor primário e cerebelo, e diminuição da CF global em área motora suplementar (SMA), no córtex pré-frontal dorsolateral e putamem⁶⁶. Vale ressaltar que estes resultados estão de acordo com o padrão alterado de atividade cerebral metabólica encontrado em indivíduos com DP através de tomografia por emissão de pósitron (PET)^{67,68}. A diminuição de CF em um circuito conectando o putamem posterior com o córtex parietal inferior indica possivelmente uma alteração na integração sensório-motora em indivíduos com DP⁶⁹. Baudrexel et al. encontraram associação entre a DP e um aumento de CF em estado de repouso entre

núcleos subtalâmicos e áreas motoras corticais, sugerindo que alguns sintomas da doença, como o tremor, podem estar relacionados à um acoplamento anormal dessas áreas⁷⁰. Estudo mais recente encontrou redução difusa da CF em estado de repouso em pacientes com DP quando comparados com indivíduos controle⁷¹.

Os mecanismos por trás da fisiopatologia da doença ainda não estão claros. Sabe-se que há um acometimento difuso do cérebro, incluindo regiões subcorticais e corticais e tratos de SB, além de alterações funcionais. Entretanto os sintomas da doença são heterogêneos e alguns fatores ambientais e endógenos estão relacionados com o desenvolvimento da DP. A maioria dos estudos anteriores avalia características específicas da DP, como a presença de sintomas cognitivos, depressão, lateralidade dos sintomas. Encontramos ainda diferenças metodológicas importantes, e em grande parte o número de participantes é reduzido.

JUSTIFICATIVA

A fisiopatologia da DP ainda não foi totalmente elucidada, e apesar de alguns fatores como a presença de corpúsculos de Lewy e a depleção de dopamina serem característicos da DP, ainda não existe um biomarcador que possa auxiliar no diagnóstico ou acompanhamento longitudinal da doença.

Além disso, por ser uma doença heterogênea é importante encontrar características que sejam comuns a todos os pacientes.

Escolhemos 3 técnicas distintas e complementares de neuroimagem. Através da DTI é possível avaliar a integridade da SB e a análise da EC fornece informações sobre alterações corticais. Utilizando rs-fMRI podemos avaliar o comportamento cerebral através das respostas hemodinâmicas de regiões que não estão anatomicamente conectadas.

Por isso, acreditamos que a avaliação multimodal de neuroimagem e a associação com dados clínicos obtidos por escalas específicas para DP possam contribuir para um melhor entendimento sobre a fisiopatologia da doença, elucidando de que maneira as alterações cerebrais se refletem na clínica. Encontrando biomarcadores para DP, seja para diagnóstico ou para acompanhamento longitudinal, é possível melhorar o estudo de sua fisiopatologia e potencialmente contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

OBJETIVO

Análise exploratória multimodal de alterações da conectividade cerebral na DP.

Objetivos específicos:

- Avaliar as alterações de DTI na DP e correlacioná-las com as características clínicas
- Avaliar a EC na DP e correlacionar possíveis alterações com as características clínicas
- Avaliar padrão de CF utilizando imagens adquiridas por rs-fMRI na DP

MÉTODOS

Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), parecer número 647/2010. (ANEXO I). Todos os indivíduos foram instruídos sobre os procedimentos que seriam realizados e informados de que sua participação seria voluntária e que poderiam se recusar a participar do estudo. Os pacientes e controles que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo II) específico para tal estudo antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo. Todos os indivíduos foram informados quanto à possibilidade de desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem que ocorresse qualquer prejuízo ou comprometimento ao seu tratamento. O exame de RM não apresenta complicações e/ou efeitos colaterais, sendo considerado um exame seguro; as únicas possíveis contraindicações para este exame foram devidamente esclarecidas.

Procedimentos

Tratou-se de um estudo transversal realizado no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas (HC), no Laboratório de Neuroimagem da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP e no *Montreal Neurological Institute* (MNI) - Universidade McGill (Canadá). Todos os pacientes foram recrutados no Ambulatório do Distúrbio do Movimento do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Selecionamos 101 pacientes com diagnóstico clínico de DP e 71 indivíduos controle, os quais não apresentavam história de doença neurológica ou psiquiátrica, história de alcoolismo ou comorbidades clínicas graves, ou alteração no exame de neuroimagem.

Critérios de inclusão

- Pacientes com história clínica e exame neurológico compatíveis com o diagnóstico clínico de DP segundo os Critérios do Banco de Cérebro de Londres¹⁷
- Idade superior a 30 anos
- Assinatura do TCLE

Crêterios de exclusão

- Contraindicações para o exame de RM, por exemplo: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, claustrofobia severa, cliques metálicos intracranianos para aneurisma.
- História de alcoolismo.
- Doença cerebrovascular prévia.
- Doença neurológica ou neurodegenerativa.
- Doença psiquiátrica.
- Não consentimento para participação no estudo.

Grupo controle

Recrutamos indivíduos controles saudáveis, sem histórico familiar de doenças neurológicas, em especial DP, Doença de Alzheimer e síndromes demenciais, da mesma população de base dos pacientes recrutados. Esses indivíduos foram submetidos a uma revisão do histórico clínico e ao exame neurológico, a fim de excluir a presença de outra doença neurológica ou neurodegenerativa.

Todos os pacientes foram avaliados por um fisioterapeuta com experiência e treinamento na avaliação de indivíduos com DP através de uma ficha clínica padrão que foi aplicada na visita de inclusão do paciente. Neste formulário constavam informações sobre sexo, idade, idade de início dos sintomas, história familiar, história profissional, exposição ambiental, antecedentes pessoais, história de exposição a drogas, comorbidades clínicas e medicações em uso. As informações foram adquiridas através de entrevista com o sujeito, seus familiares e consulta ao prontuário. Em todos os pacientes foi realizado um exame neurológico e foram aplicadas escalas de avaliação clínica específicas para a DP, devidamente validadas para a língua portuguesa (ANEXO III)^{72,73}:

- UPDRS: desenvolvida em 1987 e amplamente utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso. É composta de 42 itens divididos nas seguintes subescalas: I- Estado

Mental, Comportamento e Humor; II- Atividades de vida diária; III- Exame Motor; IV- Complicações do tratamento. Escores mais altos refletem maior gravidade de acometimento. Os itens 20 e 22 do UPDRS foram utilizados para classificar e dividir os pacientes em duas formas clínicas, rígido-acinéticos (RA) e tremor-dominante (TD). Para o subgrupo de pacientes RA, os indivíduos apresentaram uma pontuação ≤ 1 ponto no subitem 20 e uma pontuação ≥ 1 ponto no subitem 22 do UPDRS. O subgrupo de pacientes TD teve um escore > 1 ponto no subitem 20 do UPDRS.

- Hoehn & Yahr (H&Y): desenvolvida em 1967, é de rápida e prática aplicação. Em sua forma original, compreende cinco estágios de classificação para avaliar a gravidade da DP e abrange se os sintomas são unilaterais ou bilaterais e a presença e importância da instabilidade postural. Os pacientes classificados nos estágios I, II e III apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que estão nos estágios IV e V apresentam incapacidade mais grave. Uma versão modificada da H&Y foi desenvolvida mais recentemente e inclui estágios intermediários.
- *Non-motor Symptoms Scale* (NMSS): avalia a frequência e a gravidade dos sintomas não-motores no último mês. É composta por 30-itens agrupados em nove domínios: cardiovascular; sono/fadiga; humor/apatia; problemas de percepção/alucinações; atenção/memória; sintomas gastrointestinais; função urinária; função sexual; e miscelânea. Escores mais altos refletem maior gravidade de acometimento^{74,74}.
- *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Cognition* (SCOPA-COG): avalia os seguintes domínios neuropsicológicos: atenção, memória, funções executivas e habilidades visuoespaciais. O escore varia de 0 a 43, e quanto mais baixo mais grave o acometimento da função cognitiva.⁷³
- *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease- Psychiatric Complications* (SCOPA-PC): é constituída por sete itens: alucinações, ilusões, ideação paranoide, fenômenos de alterações nos sonhos, confusão, preocupação sexual e comportamento compulsivo. O escore varia de 0 a 21, e maiores escores refletem presença de complicações psiquiátricas⁷⁶.

- Escala de Schwab & England (S&E): consiste em uma medida global de independência e desempenho nas atividades de vida diária (AVDs), mensurando o grau de dependência para a realização de tais atividades em percentuais: 100% representa completa independência, sem incapacidade, e 0% dependência total⁷⁷.

Aquisição das Imagens

Pacientes e controles passaram pelo mesmo protocolo de aquisição de imagens adquiridas no aparelho de RM 3T Achieva-Intera PHILIPS®, release 2.6.1.0. de acordo com os seguintes parâmetros:

1. Imagens ponderadas em difusão axial com 32 direções: voxel isotrópico de 2 mm; Tempo de repetição (TR), 8500; tempo de echo (TE), 61; fator-b, 1000; matriz, 128X127; e “field of view” (FOV), 256X256;
2. Sequencia de EPI (echo-planar image) de 6 minutos e 13 segundos com 180 dinâmicos (tamanho do voxel = $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, 40 fatias, gap=0, FOV=240x240x120mm³, TE=30ms, TR=2000ms, ângulo de flip =90°).
3. Imagens 3D (volumétrica) ponderadas em T1: gradiente echo com voxels isotrópicos de 1mm de espessura, 180 cortes e imagens adquiridas no plano sagital; TR=7.0 ms; TE= 3.2ms; FOV=240 mm; NSA= 1.0; matriz de 240 mm; aquisição do voxel= 1x1x1 mm; reconstrução do voxel= 1x1x1mm

Todos os pacientes estavam medicados no momento da aquisição, e para a obtenção de imagens em estado de repouso, todos os indivíduos foram instruídos a permanecer com os olhos fechados e não dormir.

Análise de DTI

Nós avaliamos as diferenças entre o grupo total de pacientes e controles, e em uma segunda fase dividimos os pacientes em três grupos de acordo com a gravidade da doença, avaliada através da escala H&Y; escores entre 1 e 2 foram classificados como leve (n=23), escores entre 2.5 e 3 como moderados (n=39) e escores 4 e 5 como grave (n=11).

Para análise da tractografia, escolhemos três tratos baseados na sua função e relevância anatômica à doença estudada: trato corticoespinhal, cíngulo e corpo caloso. (Figura 1)

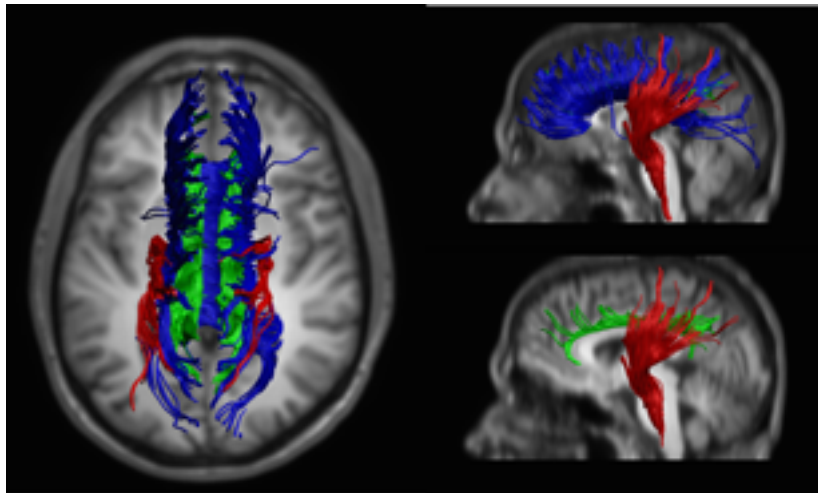


Figura 1 - Tratos corticoespinal (vermelho), cíngulo (azul) e corpo caloso (verde) no planos sagital e axial.

O cálculo dos tensores de difusão de todas as imagens assim como a tractografia foram realizados usando códigos automatizadores (scripts) baseados no software ExploreDTI. As imagens de cada indivíduo eram corrigidas entre si e subsequentemente estimávamos os tensores de difusão, seus auto-vetores e auto-valores (λ_1). Combinando os auto-valores o script gerava mapas ponderados por FA:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$$

$$RD = \lambda_{\perp} = (\lambda_2 + \lambda_3)/2.$$

$$AD = \lambda_1.$$

Para a tractografia dos fascículos de interesse, utilizamos uma metodologia semiautomática determinística⁷⁸. O método semiautomático visa agilizar a triangulação dos tratos de interesse através de uma estratégia base, previamente elaborada. Regiões de interesse (ROI) foram desenhadas manu-

almente em uma imagem de referência (*template*) normalizada, criada com imagens de 10 indivíduos controles adquiridas no mesmo scanner de RM utilizado neste estudo.

Inicialmente as imagens de não difusão de cada indivíduo eram ajustadas a este *template* (normalização espacial) e desta forma estimávamos as matrizes de campos de deformação de cada indivíduo (espaço individual à espaço de referência). Com as matrizes de campos de deformação estimadas, era aplicada uma operação de “normalização inversa” (ou deformação) onde, utilizando as variantes entre o espaço nativo de cada indivíduo e o da imagem de referência, deformávamos os ROIs desenhados sob o referencial do *template* para o espaço específico de cada sujeito, sendo então usados para a estratégia de tractografia no espaço nativo⁷⁹.

Os limiares dos parâmetros para a tractografia foram igualmente definidos para todos os fascículos estudados. Nós verificamos visualmente os tratos resultantes e os valores de FA, MD, AD e RD foram calculados para cada hemisfério e os valores de difusão foram estimados pela média em todos os voxels inclusos nos tratos.

Para a análise estatística nós utilizamos o software Stata, versão 13.1 (<http://www.stata.com>).

Realizamos um modelo linear generalizado (GLM) para cada um dos tratos no qual os valores de FA, MD, AD e RD foram as variáveis dependentes, sendo o grupo (pacientes versus controle) a variável independente. Essa análise foi controlada para idade e sexo. Em um segundo momento, utilizamos os 3 grupos de pacientes como a variável independente, também controlando para sexo e idade.

Os valores de FA, MD, AD e RD que apresentaram coeficientes com valores de $p < 0.05$, foram então incluídos em um novo GLM. As variáveis independentes nesse caso foram os escores das escalas clínicas (UPDRS-III, SCOPA-COG, NMSS). Esta análise também foi controlada para sexo e idade.

Por último avaliamos através de um modelo logístico e utilização de *receiver operator curves* (ROC), se os valores de FA dos três tratos seria capaz de diferenciar pacientes de controles, e a sensibilidade e especificidade destes valores.

Análise de Espessura Cortical

Para a análise de EC nós comparamos 48 pacientes e 56 controles. Realizamos também uma correlação entre os escores das escalas UPDRS, UPDRS-III, NMSS e SCOPA e os valores de EC do grupo total. Posteriormente dividimos os pacientes em três grupos: leve (n=16), moderado (n=21) e grave (n=11) de acordo com o escores da H&Y e comparamos cada grupo com o grupo controle. A análise foi realizada no MNI, no período entre setembro/2013 a fevereiro/2014.

Utilizamos o pipeline CIVET que realiza análises corticométricas, morfométricas e volumétricas de imagens de RM de maneira automática (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/CIVET>). Inicialmente é realizado o registro linear das imagens ponderadas em T1 utilizando como template o modelo ICBM152. Esse tipo de registro permite que seja feita a comparação entre grupos interpolando medidas baseadas em vértices com os valores de referência do template. Uma vez que as imagens estão no espaço estereotáxico, é realizada uma correção não uniforme e uma máscara do cérebro é criada. O próximo passo consiste na classificação dos tecidos em SB, SC e líquido. A classificação consiste em dois passos: classificação baseada em pontos anatômicos (*tag points*), seguida da avaliação do volume parcial de SB, SC e líquido.

Após esse processo o cérebro é dividido em hemisférios direito e esquerdo para que seja possível a extração da superfície. Cada superfície padrão é composta por 81.920 polígonos e 40.962 vértices. Superfícies de alta resolução também estão disponíveis contendo 327.680 polígonos e 163.842 vértices.

A EC é calculada medindo a distância, em mm, entre a borda da superfície de SB e SC, e a borda de SC e líquido. Este passo é realizado no espaço nativo da imagem, e em seguida, a mesma é interpolada na superfície do template. As áreas baseadas em vértices e volumes são por outro lado, calculadas diretamente quando as superfícies são amostradas para o template utilizado na análise. Estas áreas representam variações de medidas locais de área ou volume, ou seja, são relativas à contrações ou expansões da distribuição dos vértices. Os mapas regionais são gerados através da segmentação lobar das superfícies (*major lobes, AAL ou DKT-40*). Medidas

como curvatura média, índice de girificação e área cortical total também são computadas.

A análise estatística foi feita no Matlab (R2008b, The Mathworks, Natick, MA, USA) com o toolbox SurfStat (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>). Realizamos um GLM para descrever a EC como uma combinação de variáveis demográficas como idade, grupo (DP ou controle) e sexo. Escolhemos um nível de significância de $p < 0.005$ com correção *Random Field Theory* (RFT).

Análise de rs-fMRI

- Pré-processamento: Os dados de rs-fMRI também foram analisados no MNI. A análise foi feita através da pipeline NIAK 0.7 (Neuroimaging Analysis Kit)⁸⁰. Os passos do pré-processamento são: correção do tempo de aquisição, correção para movimentos, normalização da intensidade, filtragem temporal e suavização. Uma descrição mais detalhada da pipeline pode ser encontrada no website NIAK (<http://www.nitrc.org/projects/niak/>). Os primeiros três volumes de cada sessão foram removidos para permitir a estabilidade do campo magnético e as imagens foram corrigidas para o tempo de aquisição entre cada fatia, para o movimento dos indivíduos usando parâmetros de corpo rígido, para *drifts* de baixa frequência e para ruído fisiológico. Para deformar os cérebros em um espaço padrão em cada sujeito, o volume médio corrigido para o movimento de todo o conjunto de dados foi coresgistrado com uma imagem T1 individual usando Minctracc coresgistrada não-linearmente com o template do MNI utilizando o CIVET (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/MINC>). Os volumes funcionais foram amostrados no espaço MNI com uma resolução isotrópica de 2mm, e foram suavizados espacialmente com um filtro gaussiano de 6mm. A suavização espacial foi implementada como uma tentativa de minimizar a variabilidade residual anatômica e funcional. A técnica de *scrubbing* proposta por Power et al. foi utilizada para minimizar artefatos devido a excesso de movimento⁸¹.
- Crescimento de Região (*Region Growing*): Com o intuito de limitar o peso computacional da análise do *bootstrap*, um algoritmo de

crescimento de região foi aplicado para concatenar as séries temporais de cada sujeito, visando a obtenção de uma segmentação comum do cérebro em pequenas regiões funcionais homogêneas. Para reduzir a demanda de memória computacional, o crescimento de regiões foi aplicado independentemente em cada uma das 116 áreas do *automated anatomical labeling* (AAL). As 1191 regiões resultantes estavam espacialmente conectadas e praticamente com o mesmo tamanho (800mm^3). A série temporal média de cada região foi obtida após deslocamento da média temporal do sinal para 0 e a variância para 1 unidade.

- *Análise Bootstrap* de clusters estáveis (BASC): avalia a estabilidade das redes detectadas através do clustering. A matriz de estabilidade resultante demonstra quais clusters são mais estáveis. BASC é aplicado primeiramente para cada indivíduo, sendo gerada uma matriz de estabilidade. Através de uma análise bootstrap nas matrizes de cada indivíduo, é gerada uma matriz de estabilidade de grupo. Uma operação hierárquica de *clustering* é realizada na matriz de estabilidade de grupo visando gerar mapas de estabilidade em todos os níveis de análise (grupo e individual). Esses mapas são gerados para cada cluster considerado estável, e baseado nos parâmetros obtidos pela BASC é possível encontrar o cluster mais estável. Após essa etapa nós realizamos um GLM para descrever a conectividade como uma combinação de variáveis demográficas como idade, grupo (DP ou controle), sexo e movimentação da cabeça. Escolhemos um nível de significância de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Cento e um pacientes (71 homens) passaram por exame de RM, destes 88 tem dados estruturais T1 e 59 tem dados de EPI. Essa divergência se deu pela diferença de protocolos e devido a presença de artefatos. Oitenta e cinco pacientes passaram por avaliação clínica, 36 apresentaram o primeiro sintoma em hemisfério direito e 56 apresentam tremor como principal sintoma. Setenta e um controles (idade média $57,60 \pm 10,77$) foram incluídos.

As análises foram realizadas no grupo total de pacientes, e em cada um dos subgrupos baseados na gravidade clínica: leve, moderada e grave (tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes com DP

	Grupo total		DP leve		DP moderada		DP grave	
Dados Clínicos	\bar{x}	S	\bar{x}	S	\bar{x}	S	\bar{x}	S
Idade	59,33	9,8	59,31	9,60	58,5	10,69	62,07	8,4
Escolaridade	6,9	4,7	8,05	4,30	7,05	5,01	4,84	3,3
UPDRS	35,74	18,47	20,94	8,86	34	13,38	63,21	17,15
UPDRS-III	16,93	8,23	10,88	4,78	16,2	5,95	28,35	8,88
H&Y	2,8	1,26	1,25	0,25	2,57	0,3	4,42	0,51
SCOPA-COG	19,24	6,8	21,66	3,77	19,69	7,18	13,28	7,15
SCOPA-CP	3,6	7,8	1,55	1,72	2,77	2,37	10,07	18,63
NMSS	69,57	48,19	42,72	34,97	71,61	46,95	96,53	52,43
SCHWAB	73%	22%	88%	8%	76%	15%	34%	22%
Tempo de doença	7	6,43	2,5	4,08	7	6,62	12,14	5,31

\bar{x} = média; S=desvio padrão

DTI

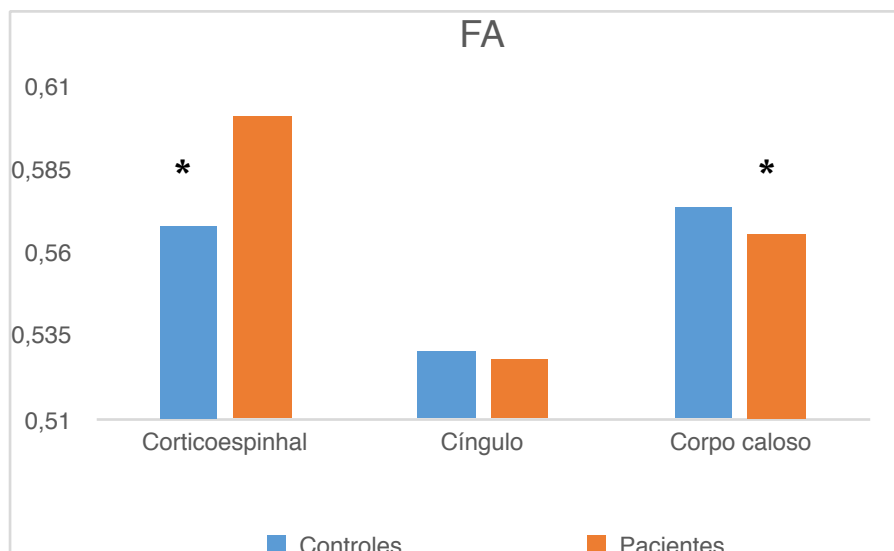
Para a análise de DTI nós comparamos 74 pacientes e 56 controles. Dez pacientes foram removidos da análise devido a excesso de movimentação da cabeça ou presença de artefatos. Para a imagem de DTI, analisamos três tratos: trato corticoespinhal, cíngulo e corpo caloso. Inicialmente nós

comparamos o grupo total de pacientes com grupo controle e, posteriormente dividimos os pacientes em subgrupos leve (n=23), moderado (n=39) e grave (n=11) de acordo com o escore da escala H&Y, e comparamos com o grupo controle. Avaliamos também as diferenças entre os grupos de pacientes e correlacionamos os achados de DTI com os escores das escalas clínicas.

- **Pacientes X Controles**

- **FA (tabela 5)**

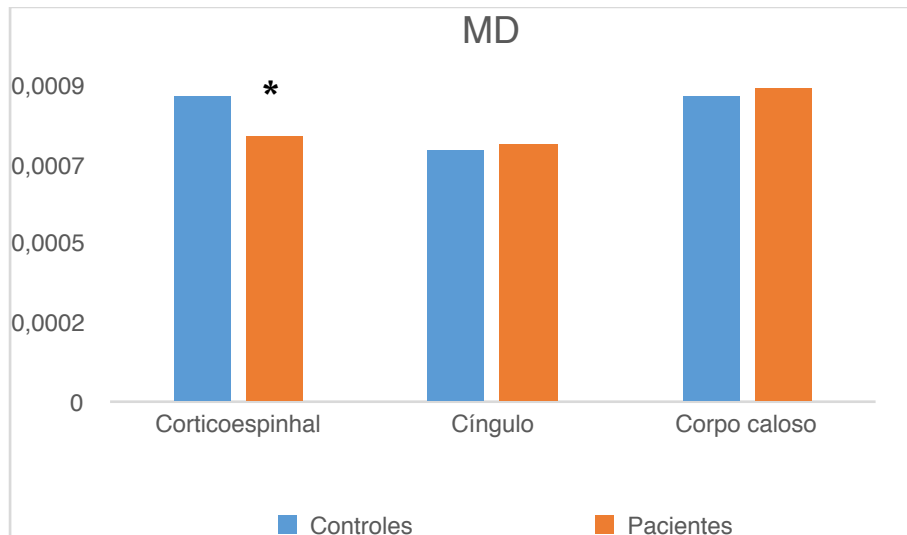
- Trato corticoespinal: Encontramos aumento de FA nos pacientes quando comparados ao grupo controle (p=0,000, Coef =0,033669, SE=0,0033212.)
 - Cíngulo: Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (p=0,535, Coef= -0,0025993, SE=0,0041865).
 - Corpo caloso: Encontramos diminuição de FA nos pacientes quando comparados ao grupo controle (p=0,047, Coef= -0,0073398, SE=0,0036952) (Figura 2)



*Figura 2: Médias dos valores de FA de controles e pacientes em trato corticoespinal, cíngulo e corpo caloso. *indica diferenças significativas entre pacientes e controles*

- **MD (tabela 5)**

- Trato corticoespinal: Encontramos diminuição de MD nos pacientes quando comparados com controles ($p=0,000$, $\text{Coef}=-0,0001183$, $\text{SE}=7,08\text{e-}06$).
- Cíngulo: Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($p=0,182$, $\text{Coef}= 0,0000183$, $\text{SE}=0,0000137$).
- Corpo caloso: Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($p=0,270$, $\text{Coef}= 0,00002$, $\text{SE}=0,0000182$). (Figura 3).



*Figura 3: Médias dos valores de MD de controles e pacientes em trato corticoespinal, cíngulo e corpo caloso. *indica diferenças significativas entre pacientes e controles*

- **AD (tabela 5)**

- Trato corticoespinal: Encontramos diminuição de AD nos pacientes quando comparados com controles ($p=0,000$, Coef= $-0,0001518$, SE= $0,0000107$).
- Cíngulo: Não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p=0,202$, Coef= $0,0000268$, SE= $0,000021$).
- Corpo caloso: Não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p= 0,438$, Coef= $0,0000192$, SE= $0,0000247$) (Figura 4).

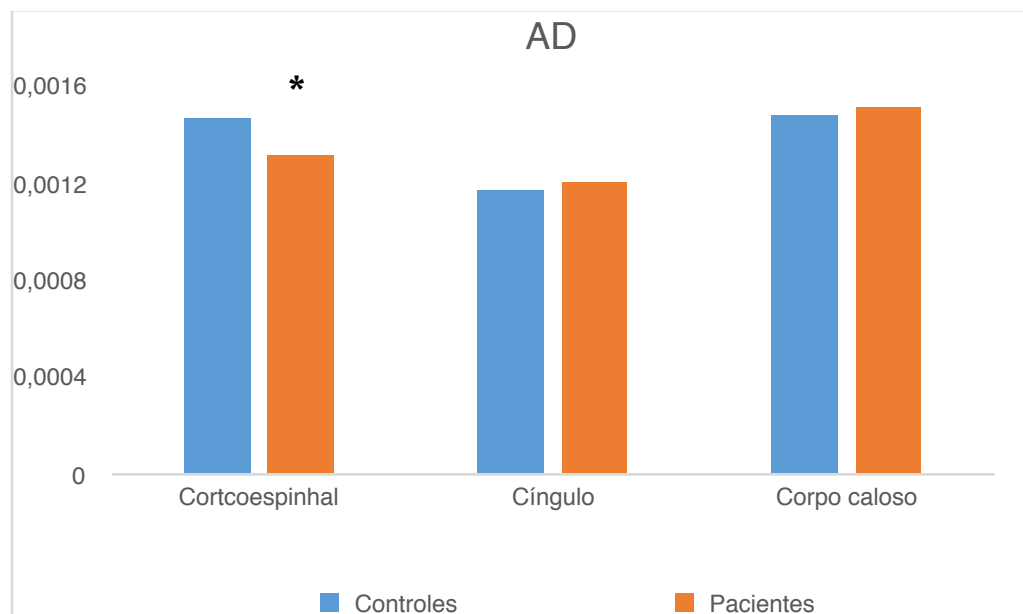
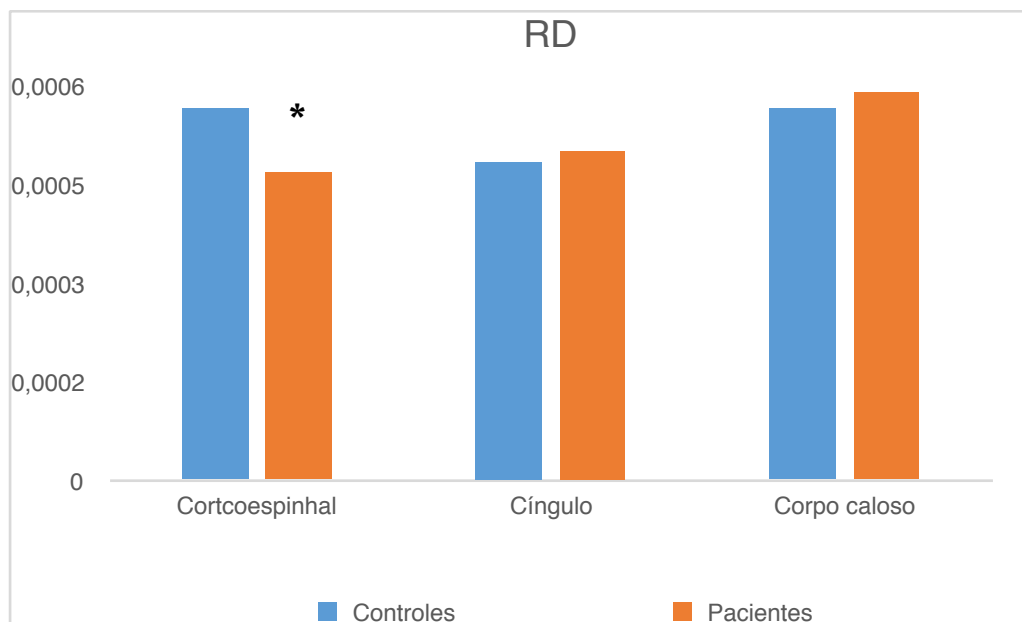


Figura 4: Médias dos valores de AD de controles e pacientes em trato corticoespinal, cíngulo e corpo caloso. *indica diferenças significativas entre pacientes e controles

- **RD (tabela 5)**

- Trato corticoespinal: Encontramos diminuição de RD nos pacientes quando comparados com controles ($p=0,000$, Coef= $-0,0001016$, $S=6,14e-06$).
- Cíngulo: Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ($p=0,186$, Coef= $0,0000141$, $S= 0,0000106$).
- Corpo caloso: Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (Figura 5).



*Figura 5: Médias dos valores de RD de controles e pacientes em trato corticoespinal, cíngulo e corpo caloso. *indica diferenças significativas entre pacientes e controles*

○ **Correlações Clínicas**

- Trato corticoespinal (tabela 2): Encontramos uma correlação negativa entre os escores da SCOPA-COG e valores de MD e AD.

Tabela 2 - Análise multivariada dos valores de difusão de trato corticoespinal controlada para sexo, idade, tempo de doença, escolaridade, lado de início e forma clínica.

TRATO CORTICOESPINHAL					
	Coef	EP	z	p	95%IC
FA					
UPDRS-III	0,00032	0,0004058	0,79	0,430	-0,0004753, 0,0011152
SCOPA-COG	0,0006329	0,0004323	1,46	0,143	-0,0002143, 0,0014801
NMSS	0,0000781	0,0000654	1,19	0,232	-0,000005, 0,0002062
MD					
UPDRS-III	-7,89e-08	4,97e-07	-0,16	0,874	-1,05e-06, 8,95e-07
SCOPA-COG	-1,36e-06	5,29e-07	-2,56	0,010	-2,39e-06, -3,19e-07
NMSS	-1,09e-07	8,00e-08	-1,36	0,175	-2,65e-07, 4,82e-08
AD					
UPDRS-III	-2,86e-07	4,82e-07	-0,59	0,553	-1,23e-06, 6,58e-07
SCOPA-COG	-1,34e-06	5,13e-07	-2,61	0,009	-2,34e-06, -3,32e-07
NMSS	-1,43e-07	7,76e-08	-1,84	0,066	-2,95e-07, 9,35e-09
RD					
UPDRS-III	3,35e-07	9,26e-07	0,36	0,717	-1,48e-06, 2,15e-06
SCOPA-COG	-1,39e-06	9,87e-07	-1,41	0,158	-3,33e-06, 5,40e-07
NMSS	-4,03e-08	1,49e-07	-0,27	0,787	-3,33e-07, 2,52e-07

FA: anisotropia fracional, MD: difusividade média, AD: difusividade axial, RD: difusividade radial, UPDRS: *Unified Parkinson's Disease rating scale*, SCOPA-COG: *Scales for outcomes in Parkinson's Disease - Cognition*, NMSS: *Non motor symptoms scale*, Coef: coeficiente, EP: erro padrão, IC: intervalo de confiança

- Cíngulo (tabela 3): O escore da SCOPA-COG se correlacionou positivamente com os valores de FA e negativamente com valores de RD.

Tabela 3 - Análise multivariada dos valores de difusão do cíngulo controlada para sexo, idade, tempo de doença, escolaridade, lado de início e forma clínica.

CÍNGULO					
	Coef.	EP	z	p	95%IC
FA					
UPDRS-III	0,0002617	0,0004891	0,54	0,593	-0,0006969, 0,0012203
SCOPA-COG	0,0012286	0,0005269	2,33	0,020	0,0001959, 0,0022612
NMSS	0,0000909	0,0000791	1,15	0,250	-0,000064, 0,0002459
MD					
UPDRS-III	1,83e-06	1,82e-06	1,01	0,315	-1,74e-06, 5,40e-06
SCOPA-COG	-3,29e-06	1,96e-06	-1,68	0,094	-7,13e-06, 5,55e-07
NMSS	3,78e-07	2,94e-07	1,28	0,199	-1,99e-07, 9,55e-07
AD					
UPDRS-III	3,14e-06	2,85e-06	1,10	0,271	-2,44e-06, 8,72e-06
SCOPA-COG	-3,84e-06	3,07e-06	-1,25	0,211	-9,85e-06, 2,18e-06
NMSS	6,38e-07	4,61e-07	1,39	0,166	-2,65e-07, 1,54e-06
RD					
UPDRS-III	1,18e-06	1,37e-06	0,86	0,390	-1,51e-06, 3,86e-06
SCOPA-COG	-3,01e-06	1,47e-06	-2,05	0,041	-5,90e-06, -1,26e-07
NMSS	2,48e-07	2,21e-07	1,12	0,263	-1,86e-07, 6,81e-07

FA: anisotropia fracional, MD: difusividade média, AD: difusividade axial, RD: difusividade radial, UPDRS: *Unified Parkinson's Disease rating scale*, SCOPA-COG: *Scales for outcomes in Parkinson's Disease - Cognition*, NMSS: *Non motor symptoms scale*, Coef: coeficiente, EP: erro padrão, IC: intervalo de confiança

- Corpo caloso (tabela 4): Encontramos correlação negativa entre o escore da UPDRS-III e os valores de RD e FA.

Tabela 4 - Análise multivariada dos valores de difusão do corpo caloso controlada para sexo, idade, tempo de doença, escolaridade, lado de início e forma clínica.

CORPO CALOSO					
	Coef.	EP	z	p	95%IC
FA					
UPDRS-III	-0,00083 74	0,0004126	-2,03	0,042	-0,0016461, -0,0000287
SCOPA-COG	0,000379 7	0,0004445	0,85	0,393	-0,0004915, 0,0012509
NMSS	0,000017 4	0,0000667	0,26	0,794	-0,0001134, 0,0001481
MD					
UPDRS-III	4,56e-06	2,47e-06	1,84	0,066	-2,93e-07, 9,40e-06
SCOPA-COG	-6,08e-07	2,66e-06	-0,23	0,820	-5,83e-06, 4,62e-06
NMSS	2,86e-07	4,00e-07	0,72	0,474	4,98e-07, 1,07e-06
AD					
UPDRS-III	5,50e-06	3,43e-06	1,60	0,109	-1,22e-06, 0,0000122
SCOPA-COG	-8,40e-07	3,69e-06	-0,23	0,820	-8,08e-06, 6,40e-06
NMSS	4,27e-07	5,54e-07	0,77	0,440	-6,59e-07, 1,51e-06
RD					
UPDRS-III	4,09e-06	2,02e-06	2,02	0,043	1,24e-07, 8,05e-06
SCOPA-COG	-4,91e-07	2,18e-06	-0,23	0,821	-4,76e-06, 3,78e-06
NMSS	2,16e-07	3,27e-07	0,66	0,509	-4,25e-07, 8,56e-07

FA: anisotropia fracional, MD: difusividade média, AD: difusividade axial, RD: difusividade radial, UPDRS: *Unified Parkinson's Disease rating scale*, SCOPA-COG: *Scales for outcomes in Parkinson's Disease - Cognition*, NMSS: *Non motor symptoms scale*, Coef: coeficiente, EP: erro padrão, IC: intervalo de confiança

- **Análise de grupos**

- **FA (tabela 5)**

- Trato corticoespinal: Encontramos aumento de FA nos 3 grupos em comparação com grupo controle ($p < 0,05$). PD leve x controles ($p = 0,000$, Coef = 0,0329737, $S = 0,0045751$), PD moderado x controles ($p = 0,000$, Coef = 0,0316013, $S = 0,0038622$), PD grave x controles ($p = 0,000$, Coef = 0,0429011, $S = 0,0064104$) (Figura 6).
- Cíngulo: Não encontramos diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,05$) (Figura 7).
- Corpo caloso: Encontramos diminuição de FA no grupo grave quando comparado com grupo controle. PD grave x controles ($p = 0,000$, Coef = -0,0241926, $S = 0,0063298$). A comparação entre grupos evidenciou aumento de FA nos grupos leve e moderado em relação ao grupo grave ($p < 0,05$) (figura 8). PD leve x PD grave ($p = 0,006$, Coef = 0,0108097, $S = 0,0039621$), PD moderado x PD grave ($p = 0,027$, Coef = 0,0111646, $S = 0,0050486$).

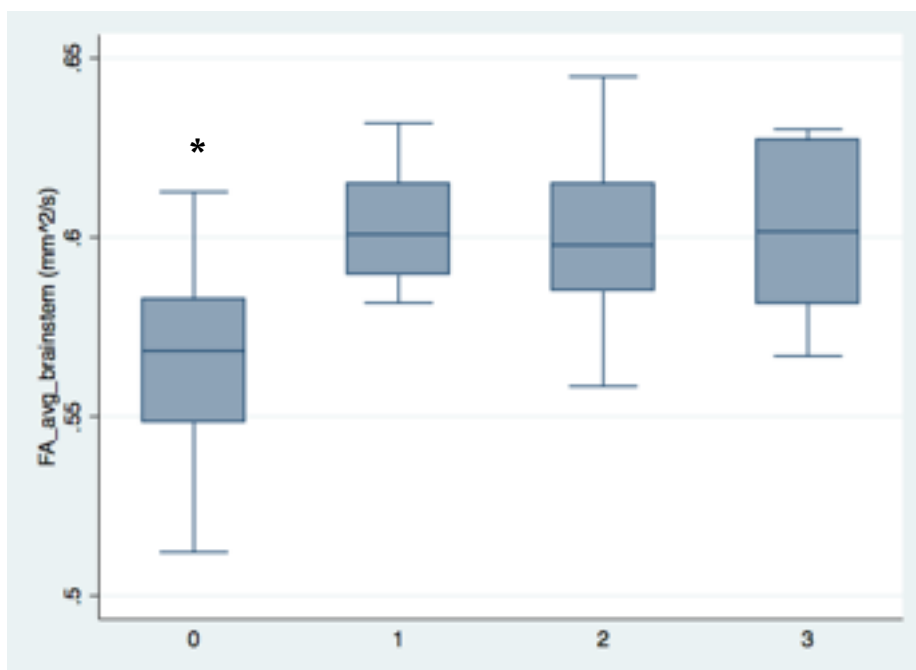


Figura 6 - Médias dos valores de FA no trato corticoespinal em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderada e 3= grupo grave

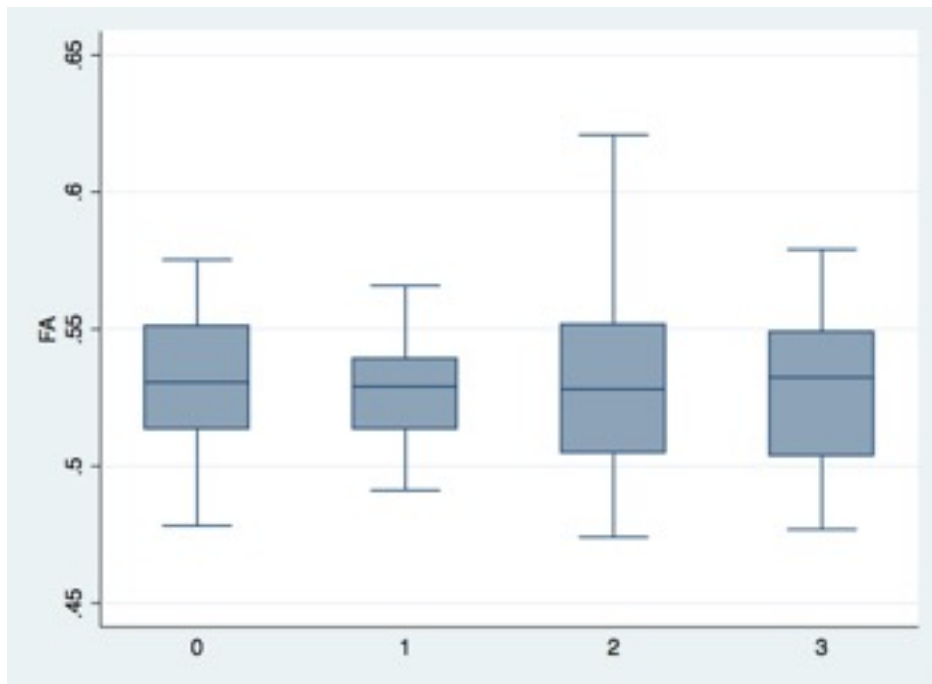


Figura 7 - Médias dos valores de FA no cíngulo em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave

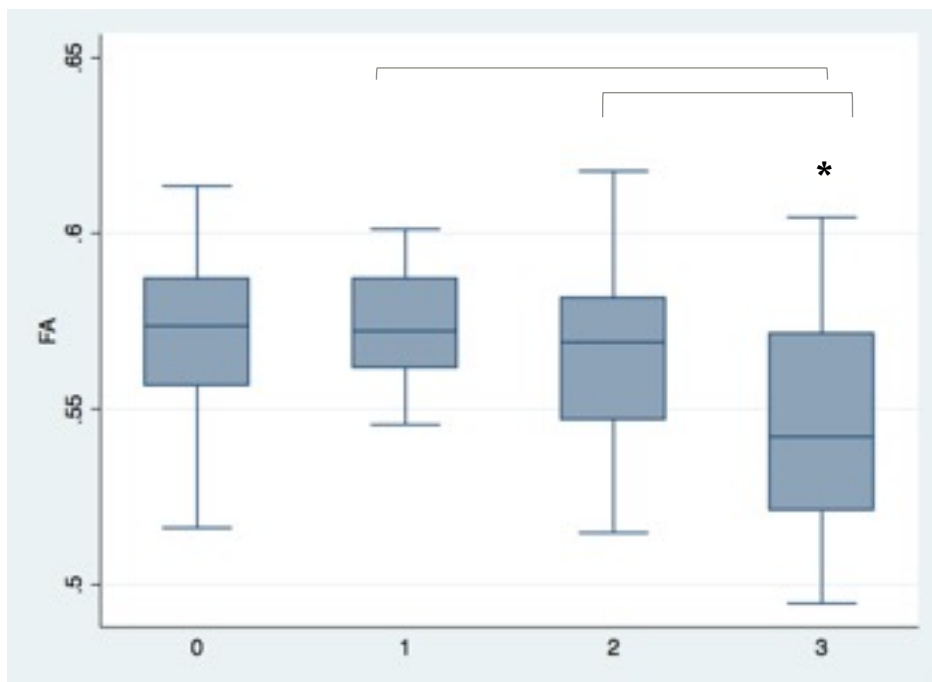


Figura 8 - Médias dos valores de FA no corpo caloso em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave

○ **MD (tabela 5)**

- Trato corticoespinal: Encontramos diminuição de MD nos 3 grupos quando comparados ao grupo controle. PD leve x controles ($p=0,000$, Coef= $-0,000121$, $S=9,83e-06$), PD moderado x controles ($p=0,001$, Coef= $-0,0001196$, $S=8,30e-06$), PD grave x controles ($p=0,000$, Coef= $-0,0001075$, $S=0,0000138$) (Figura 9).
- Cíngulo: Encontramos aumento de MD no grupo grave em relação ao grupo controle ($p=0,000$, Coef= $0,0001069$, $S=0,0000227$) (Figura 10).
- Corpo caloso: Encontramos aumento de MD no grupo grave em relação ao grupo controle ($p=0,000$, Coef= $0,0001214$, $S=0,0000307$) (figura 11).

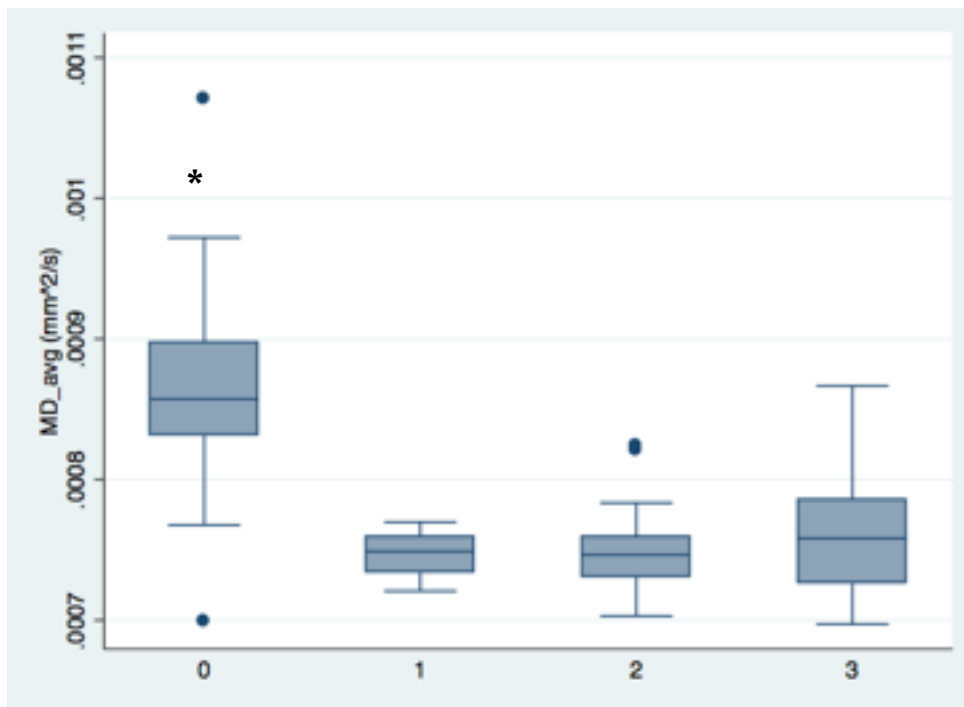


Figura 09- Médias dos valores de MD em trato corticoespinal em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave

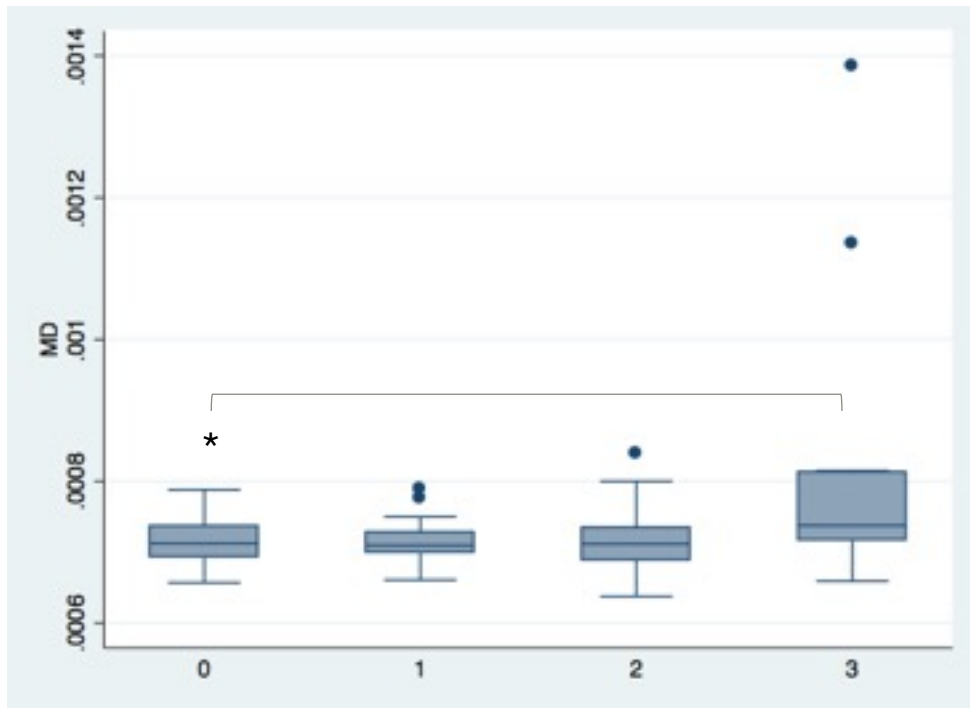


Figura 10 - Médias dos valores de MD em cíngulo em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

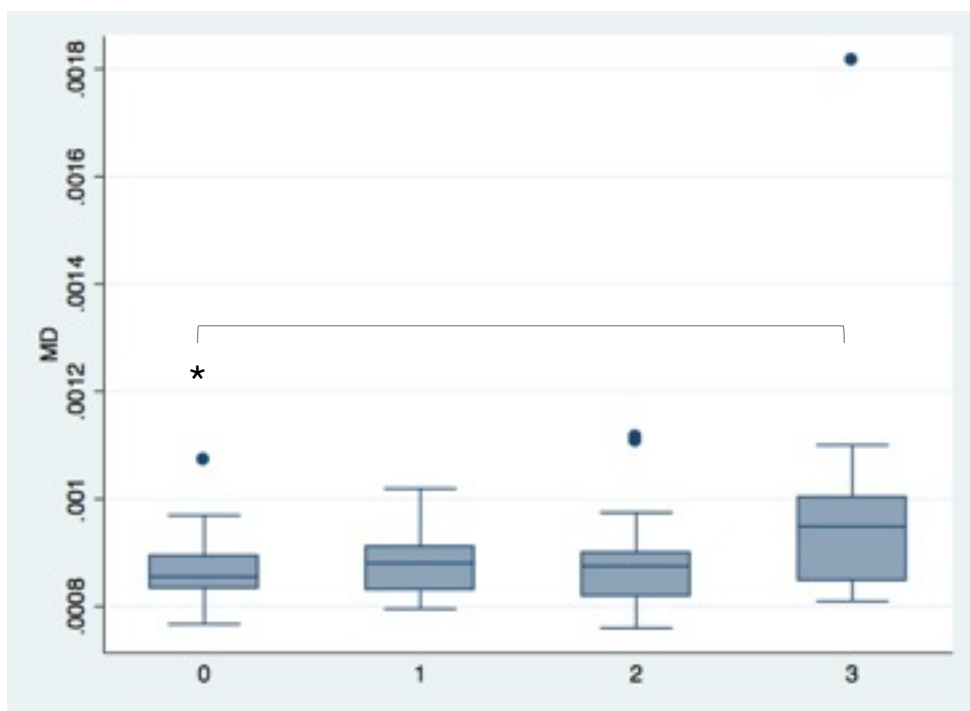


Figura 11 - Médias dos valores de MD no corpo caloso em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

- **AD (tabela 5):**

- Trato corticoespinal: Encontramos uma diminuição da AD nos 3 grupos quando comparados com indivíduos controle ($p < 0,05$) (Figura 12). DP leve x controles ($p = 0,000$, Coef = $-0,0001569$, $S = 0,0000147$), DP moderado x controles ($p = 0,000$, Coef = $-0,0001571$, $S = 0,0000124$), DP grave x controles ($p = 0,000$, Coef = $-0,0001205$, $S = 0,0000206$)
- Cíngulo: Encontramos aumento da AD no grupo grave
- quando comparado com controles (Figura 13) ($p = 0,000$, Coef = $0,000162$, $S = 0,0000348$). Os valores de AD no grupo leve foram menores em relação ao grupo moderado ($p = 0,028$, Coef = $-0,0000555$, $S = 0,0000252$).
- Corpo caloso: Encontramos aumento da AD no grupo grave quando comparado com controles (figura 14) ($p = 0,000$, Coef = $0,000149$, $S = 0,000042$).

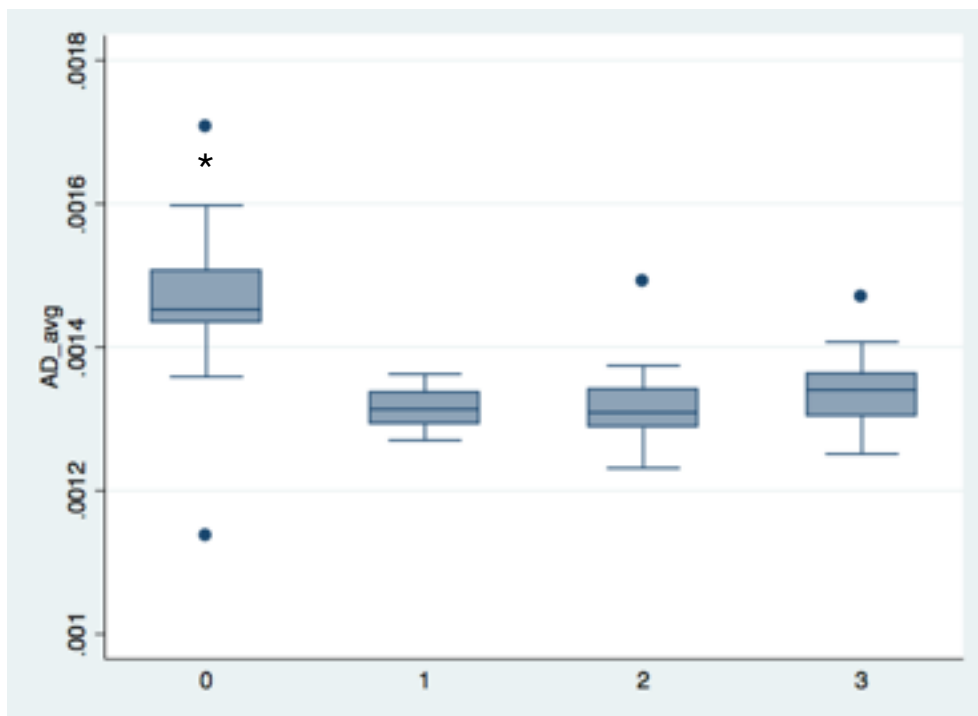


Figura 12 - Médias dos valores de AD no trato corticoespinal em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

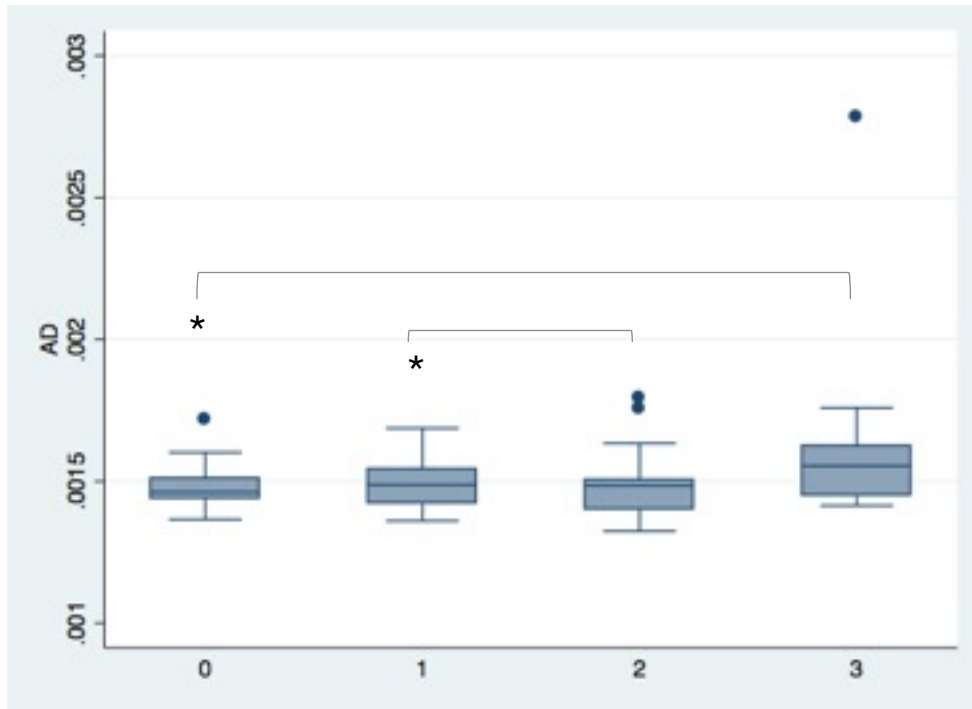


Figura 13 - Médias dos valores de AD em cíngulo em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

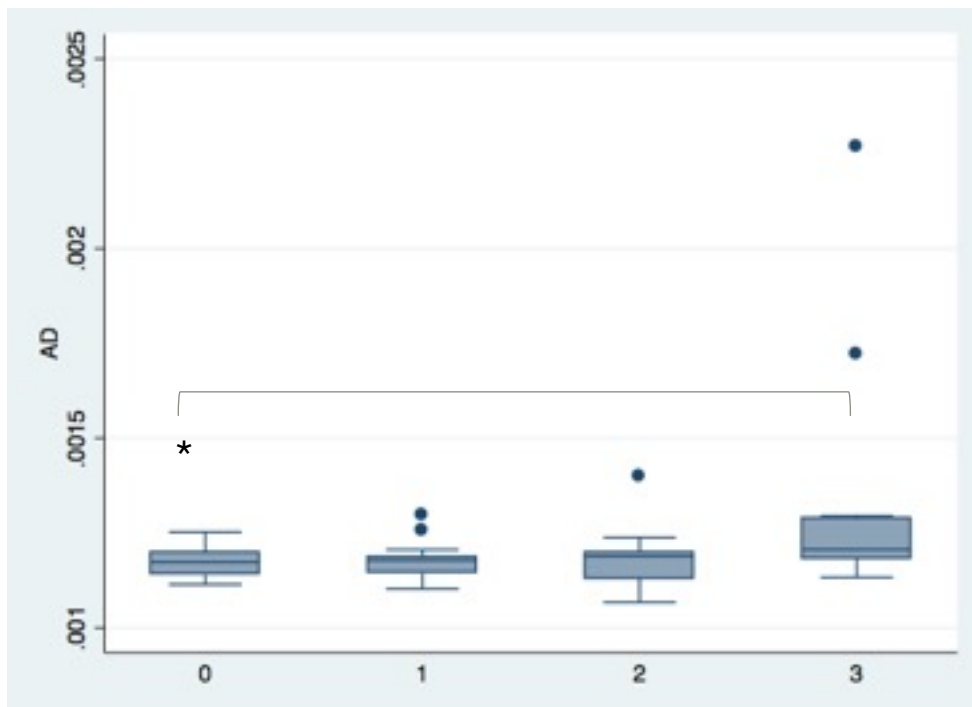


Figura 14 - Médias dos valores de AD em corpo caloso em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

○ **RD (tabela 5)**

- Trato corticoespinal: Encontramos uma diminuição da RD nos 3 grupos quando comparados com indivíduos controle (Figura 15). PD leve x controles ($p=0,000$, Coef= $-0,0001031$, $S=8,56e-06$), PD moderado x controles ($p=0,000$, Coef= $-0,0001008$, $S=7,23e-06$), PD grave x controles ($p=0,000$, Coef= $-0,0001011$, $S=0,000012$).
- Cíngulo: Encontramos um aumento da RD no grupo grave em relação ao grupo controle (Figura 16) ($p=0,000$, Coef= $0,0000793$, $S=0,0000177$)
- Corpo caloso: Encontramos aumento da RD no grupo grave em relação aos controles ($p=0,000$, Coef= $0,0001075$, $S=0,0000255$). A comparação entre os grupos evidenciou diminuição da RD no grupo leve em relação ao grupo moderado ($p=0,04$, Coef.= $-0,0000374$, $S=0,0000183$) (figura 17).

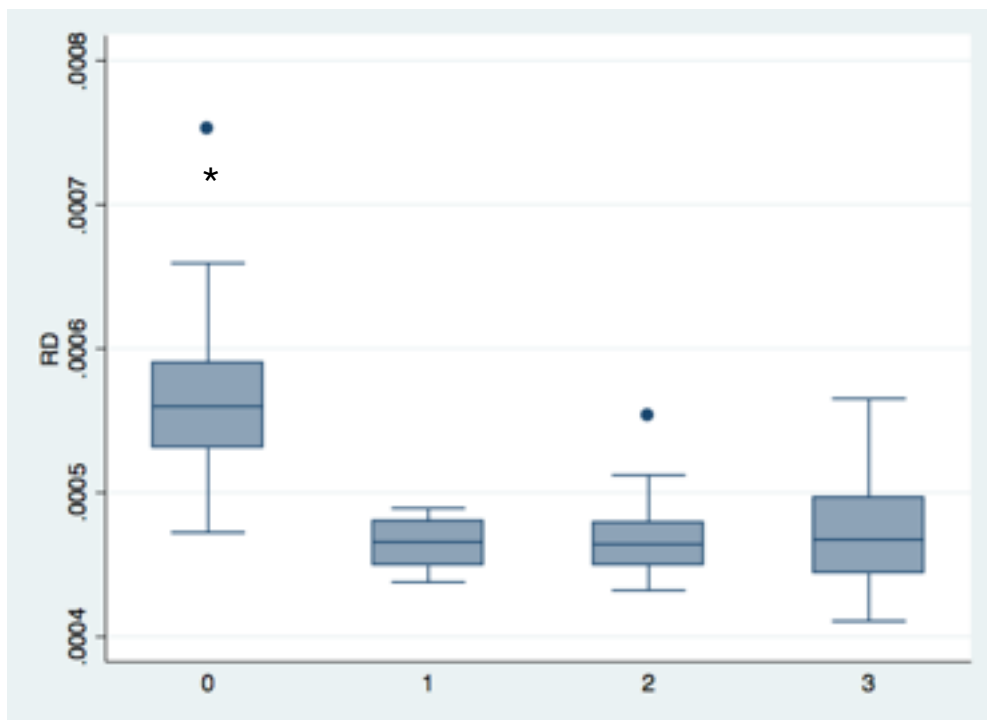


Figura 15 - Médias dos valores de RD no trato corticoespinal em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

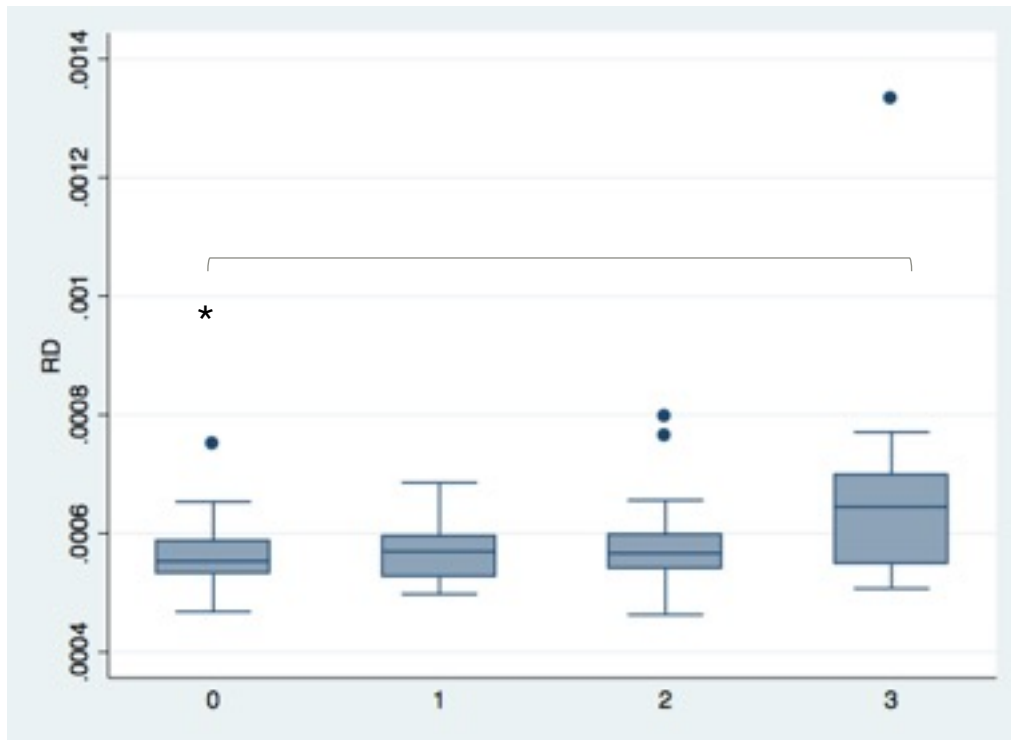


Figura 16 - Médias dos valores de RD em cíngulo em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

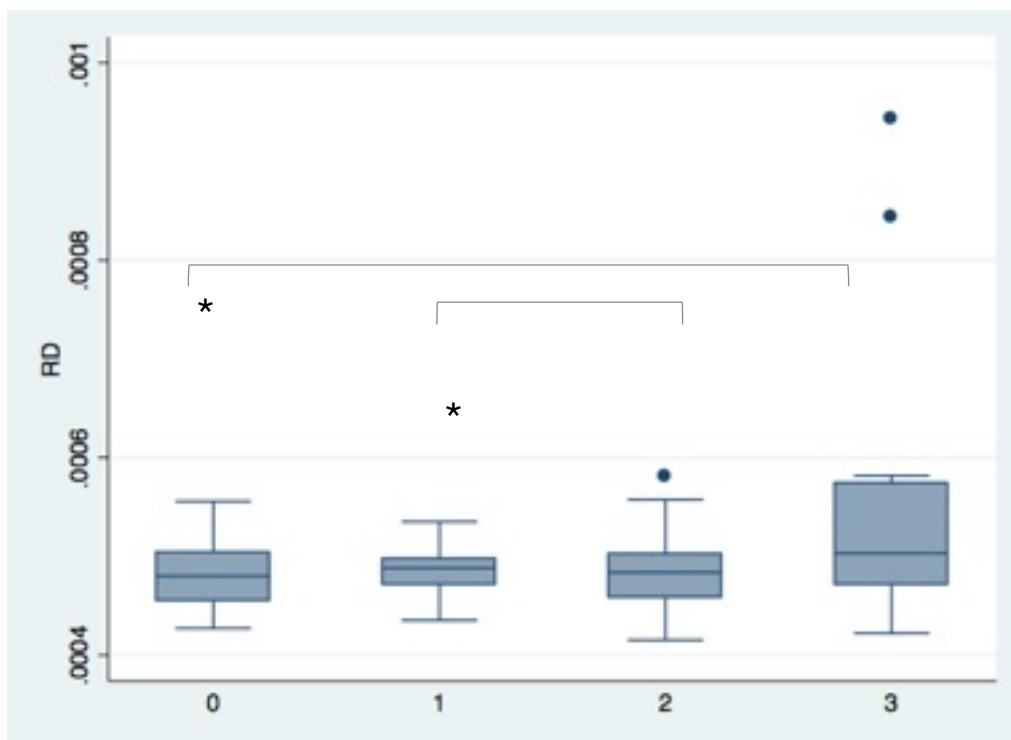


Figura 17 - Médias dos valores de RD em corpo caloso em controles, DP leve, DP moderada e DP grave. 0= grupo controle, 1= grupo leve, 2=grupo moderado e 3= grupo grave.

Tabela 5- Médias dos valores de FA, MD, AD e RD em trato corticoespinhal (TCE), cíngulo e corpo caloso (CC) nos controles, grupo total de pacientes, grupo leve, grupo moderado e grupo grave

	Controles	Total Pacientes	DP leve	DP Moderada	DP Grave
FA					
TCE	0,568094673	0,600665342	0,60197122	0,59980959	0,60096891
Cíngulo	0,529903755	0,527710135	0,527605957	0,527636333	0,528149667
CC	0,573288208	0,56523073	0,573679087	0,565978359	0,54660825
MD					
TCE	0,000866439	0,000750566	0,00074727	0,00074879	0,00076377
Cíngulo	0,0007133	0,000732025	0,0007146	0,000714678	0,000821802
CC	0,000868376	0,000894013	0,00087502	0,000871621	0,001003191
AD					
TCE	0,001467491	0,001318233	0,00131485	0,00131367	0,00134149
Cíngulo	0,001173236	0,001201045	0,001173317	0,001175514	0,001337163
CC	0,001479059	0,001506196	0,001491649	0,001471697	0,001646198
RD					
TCE	0,000565914	0,000466733	0,00046348	0,00046635	0,00047491
Cíngulo	0,000483332	0,000497515	0,000485241	0,000484259	0,000564121
CC	0,000563036	0,000587922	0,000566705	0,000571584	0,000681688

FA: anisotropia fracional, MD: difusividade média, AD: difusividade axial, RD: difusividade radial, TCE: trato corticoespinhal, CC: corpo caloso, DP: Doença de Parkinson

- **Regressão logística**

- **FA trato corticoespinal:** Valores de FA acima de 0,559467 separam corretamente 85,04% dos pacientes dos controles, com sensibilidade de 89,04% e especificidade de 79,63% (AUROC=0,9536) (Figura 18).

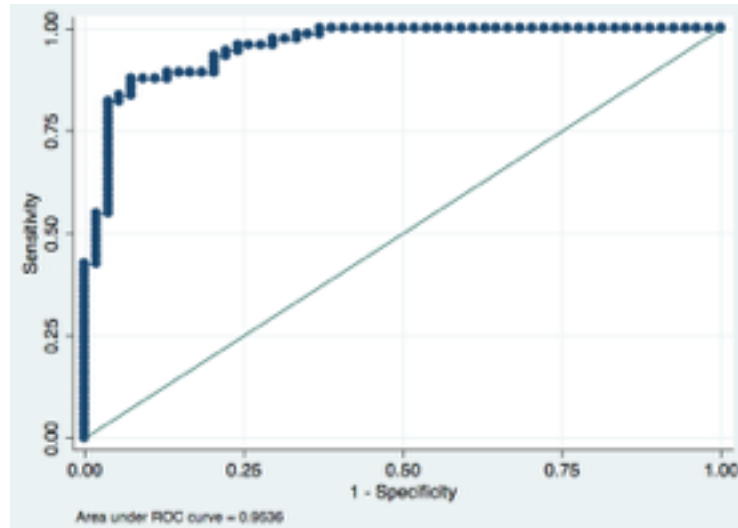


Figura 18 – Curva ROC de FA em trato corticoespinal

- **FA cíngulo:** Valores de FA abaixo de 0,47406 separam corretamente 58,27% dos pacientes dos controles, com sensibilidade de 100% e especificidade de 0% (AUROC=0,4633) (Figura 19).

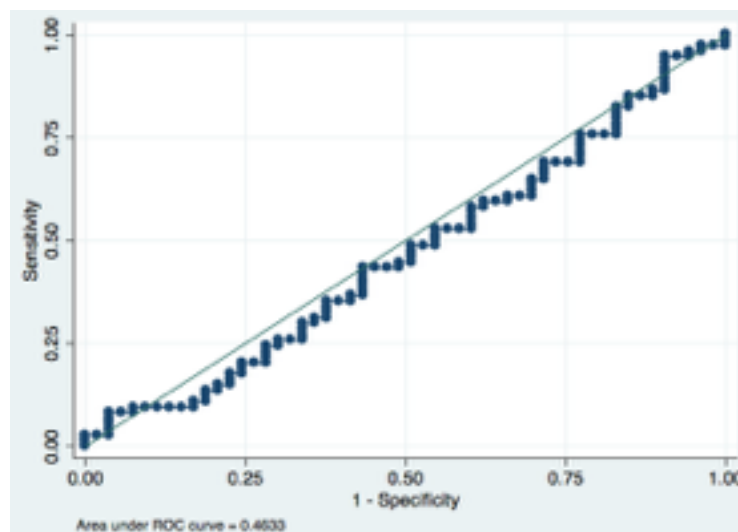


Figura 19 – Curva ROC de FA em cíngulo

- **FA corpo caloso:** Valores de FA abaixo de 0,494626 separam corretamente 58,27% dos pacientes dos controles, com sensibilidade de 100% e especificidade de 0% (AUROC=0,4133) (Figura 20).

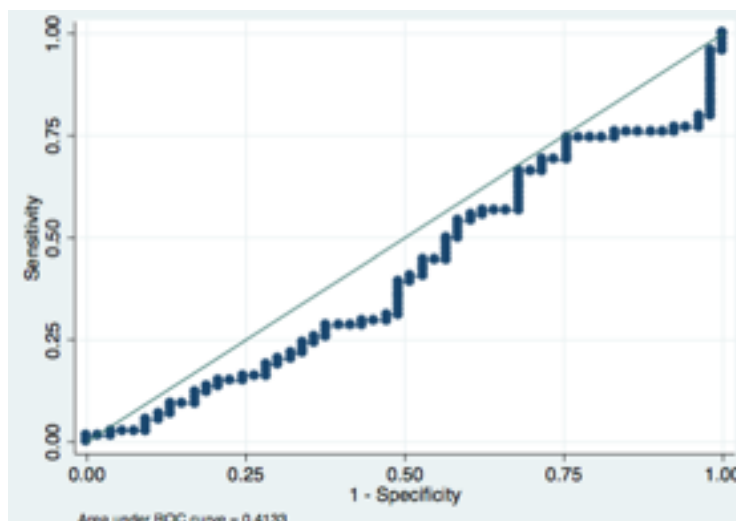


Figura 20 – Curva ROC de FA em corpo caloso

Espessura Cortical

Nós comparamos 58 pacientes e 33 indivíduos controle. As imagens com excesso de movimento ou artefatos foram excluídas da análise. Não encontramos áreas com aumento ou diminuição de EC nos pacientes quando comparados com controles saudáveis. De qualquer forma, correlacionamos os dados de EC do grupo total de pacientes com os escores das escalas e encontramos uma correlação negativa com a escala UPDRS em giro temporal superior, giros pré- e pós-central, giro frontal superior e inferior, SMA, giro occipital e giro reto (Figura 21, Tabela 6). A mesma correlação negativa também foi encontrada com o escore da UPDRS-III em giro temporal superior e médio, giro lingual, giro parahipocampal, SMA e giro temporal médio (Figura 22, tabela 7). Não encontramos associação entre os escores da SCOPA-COG e NMSS e EC.

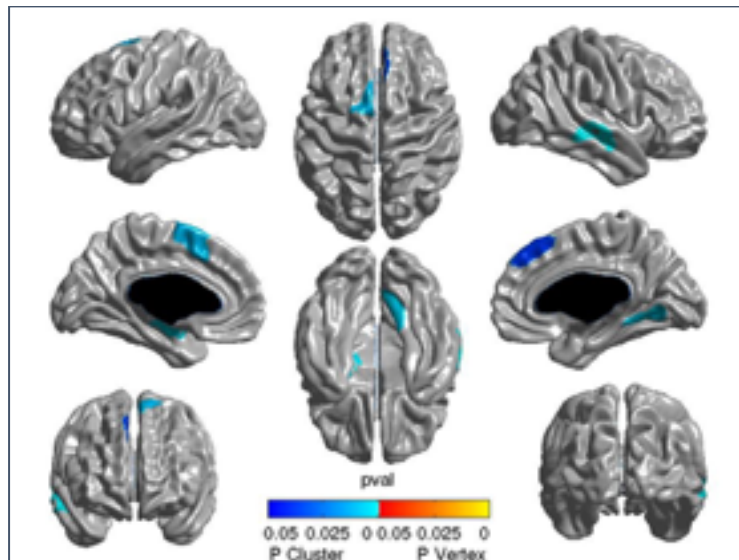


Figura 21: Áreas demonstrando correlação entre espessura cortical e o escore da escala UPDRS ($p < 0,05$)

Tabela 6: Áreas demonstrando correlação entre espessura cortical e o escore da escala UPDRS

Co-ordX	Co-ordY	CoordZ	Áreas AAL	P
-64	-12	17	Giro pós central E	<0,001
-58	0	12	Giro pós central E	<0,001
-60	3	18	Giro pós central E	<0,001
-60	6	25	Giro pós central E	<0,001
-51	13	14	Giro frontal inferior E	<0,001
-41	21	9	Giro frontal inferior E	<0,001
-45	31	18	Giro frontal inferior E	<0,001
-9	-1	70	Área motora suplementar	<0,001
-15	35	50	Giro frontal superior E	<0,001
-15	42	46	Giro frontal superior E	<0,001
-22	-14	69	Giro pré central E	<0,001
-29	-15	70	Giro pré central E	<0,001
-14	-12	67	Giro frontal superior E	<0,001
-8	17	65	Área motora suplementar	<0,001
-14	-10	70	Giro frontal superior E	<0,001
-7	-11	71	Lóbulo paracentral E	<0,001
28	-90	18	Giro occipital superior D	<0,001
28	-77	21	Giro occipital superior D	<0,001
47	39	10	Giro frontal inferior D	<0,001
45	38	12	Giro frontal inferior D	<0,001
-45	43	-11	Giro frontal inferior E	0,04
-51	36	-3	Giro frontal inferior E	0,04
-40	47	-1	Giro frontal medial E	0,04
16	48	36	Giro frontal superior D	0,04
13	50	38	Giro frontal superior D	0,04
-5	28	-25	Giro reto	0,04

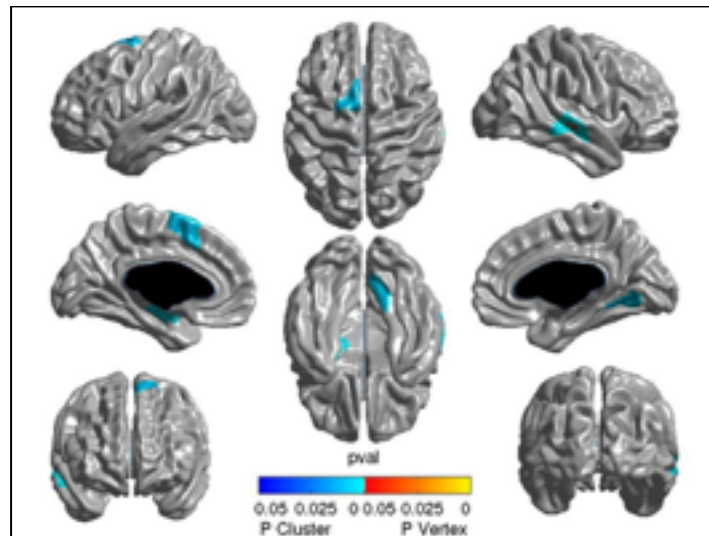


Figura 22: Áreas demonstrando correlação entre espessura cortical e o escore da escala UPDRS -III ($p < 0,05$)

Tabela 7: Áreas demonstrando correlação entre espessura cortical e o escore da escala UPDRS-III

Co- ordX	Co- ordY	Co- ordZ	Áreas AAL	P
57	-21	-3	Giro temporal superior D	<0,001
56	-19	-3	Giro temporal superior D	<0,001
52	-20	-4	Giro temporal superior D	<0,001
52	-30	-5	Giro temporal médio D	<0,001
66	-23	8	Giro temporal superior D	<0,001
13	-65	-2	Giro lingual D	<0,001
13	-62	-1	Giro lingual D	<0,001
19	-41	-11	Giro parahipocampal D	<0,001
-3	5	68	Área motora suplementar E	<0,001
-4	6	64	Área motora suplementar E	<0,001
-4	12	50	Área motora suplementar E	<0,001
-21	-1	69	Giro frontal superior E	0,05
-64	-15	-15	Giro temporal médio E	0,05
-57	0	-22	Giro temporal médio E	0,05
-53	5	-26	Giro temporal médio E	0,05

Nós dividimos os pacientes em leve (n=16), moderado (n=21) e grave (n=11) e comparamos cada grupo com o grupo controle. O grupo leve apresentou diminuição da EC em giro temporal superior, giro reto e córtex olfatório ($p < 0.05$, local máxima 5.4) (figura 23, tabela 8).

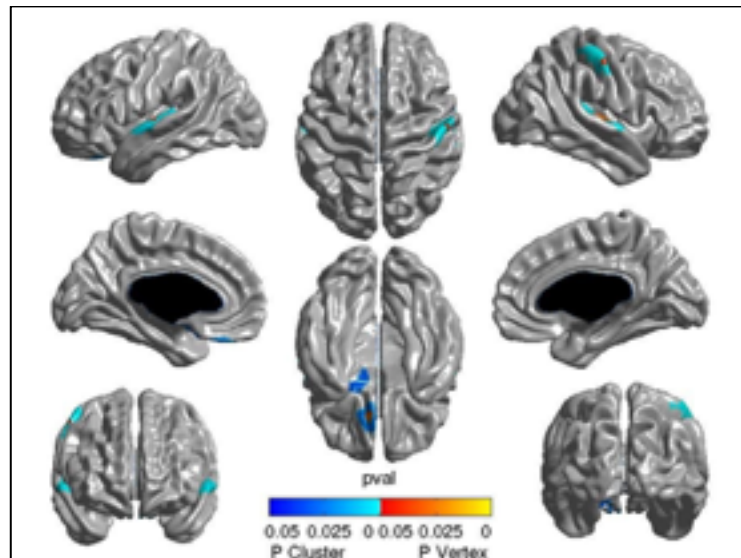


Figura 23: Áreas com redução de espessura cortical em pacientes com DP leve quando comparados com controles saudáveis ($p < 0,05$)

Tabela 8: Áreas com redução de espessura cortical em pacientes com DP leve quando comparados com controles saudáveis ($p < 0,05$)

CoordX	CoordY	CoordZ	Áreas AAL	P
-48	-11	0	Giro temporal superior E	0,001
-49	-9	2	Giro temporal superior E	0,001
-50	-35	15	Giro temporal superior E	0,001
-48	-34	14	Giro temporal superior E	0,001
-9	31	-21	Giro reto E	0,02
-7	30	-23	Giro reto E	0,02
-21	9	-18	Giro frontal superior E	0,02
-16	6	-16	Córtex olfatório E	0,02
-18	7	-16	Córtex olfatório E	0,02

Em relação ao grupo moderado, encontramos diminuição da EC em giro pós-central, SMA e giro frontal inferior ($P < 0,05$, local máxima 4.8) (Figura 24, tabela 9).

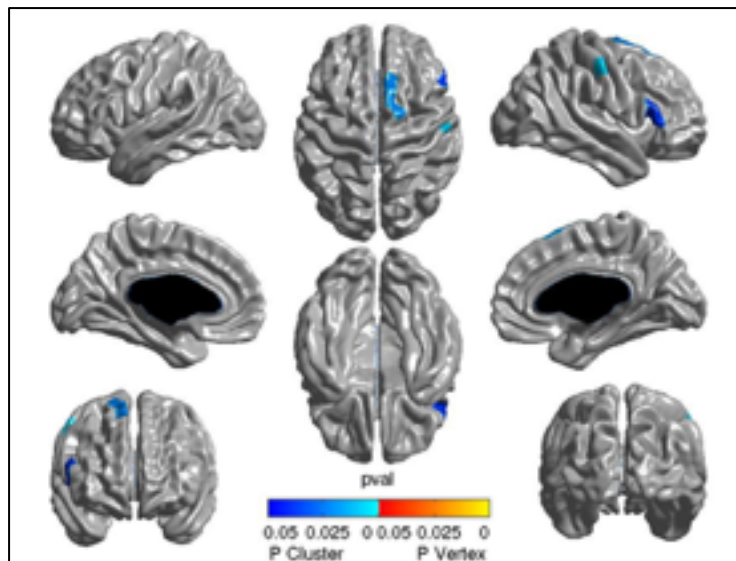


Figura 24: Áreas com redução de espessura cortical em pacientes com DP moderada quando comparados com controles saudáveis ($p < 0,05$)

Tabela 9: Áreas com redução de espessura cortical em pacientes com DP moderada quando comparados com controles saudáveis

Co- ordX	Co- ordY	Co- ordZ	Áreas AAL	P
55	-16	46	Giro pós central D	<0,05
56	-14	48	Giro pós central D	<0,05
55	-15	51	Giro pós central D	<0,05
57	-12	46	Giro pós central D	<0,05
51	-20	47	Giro pós central D	<0,05
14	1	69	Área motora suplementar D	<0,05
16	0	71	Giro frontal superior D	<0,05
10	6	68	Área motora suplementar D	<0,05
8	8	67	Área motora suplementar D	<0,05
10	19	62	Área motora suplementar D	<0,05
11	22	57	Área motora suplementar D	<0,05
15	25	55	Giro frontal superior D	<0,05
51	23	12	Giro frontal inferior D	<0,05
50	24	11	Giro frontal inferior	<0,05
49	22	12	Giro frontal inferior	<0,05
51	25	8	Giro frontal inferior	<0,05
53	25	9	Giro frontal inferior	<0,05

O grupo grave apresentou diminuição significativa da EC em giro frontal inferior, giros pré- e pós-central, SMA, giro frontal inferior, giro reto, polo temporal, giro fusiforme, giro temporal médio e giro occipital ($P < 0,05$, local máxima 5) (Figura 25, tabela 10).

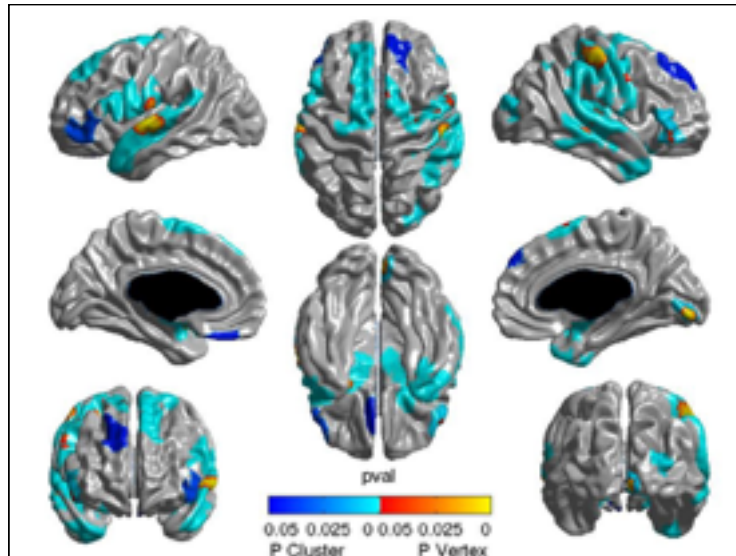


Figura 25: Áreas com redução de espessura cortical em pacientes com DP grave quando comparados com controles saudáveis ($p < 0,05$)

Tabela 10: Áreas com redução de espessura cortical em pacientes com DP grave quando comparados com controles saudáveis

Co- ordX	Co- ordY	Co- ordZ	Áreas AAL	P
-64	-12	17	Giro pós central E	<0,001
-58	0	12	Giro pós central E	<0,001
-41	21	9	Giro frontal inferior E	<0,001
-45	31	18	Giro frontal inferior E	<0,001
-9	-1	70	Área motora suplementar E	<0,001
-22	-14	69	Giro pré central E	<0,001
-29	-15	70	Giro pré central E	<0,001
-14	-12	67	Giro frontal superior E	<0,001
-8	17	65	Área motora suplementar E	<0,001
-14	-10	70	Giro frontal superior E	<0,001
-7	-11	71	Lóbulo paracentral	<0,001
42	15	-37	Giro temporal médio D	<0,001
45	14	-36	Giro temporal médio D	<0,001
51	4	-34	Giro temporal médio D	<0,001
35	-10	-38	Giro fusiforme	<0,001

39	-6	-40	Giro temporal inferior D	<0,001
40	-6	-43	Giro temporal inferior D	<0,001
25	14	-40	Giro temporal superior D	<0,001

rs-fMRI

Nós comparamos 48 pacientes e 33 controles. O procedimento MSTEPS realizado para encontrar os clusters estáveis evidenciou 11 escalas com regiões apresentando padrão de ativação semelhante em relação a série temporal. Avaliando cada uma dessas escalas nós escolhemos aquela com a melhor reprodutibilidade nos níveis individual e em grupo para a realização da análise estatística. A escala escolhida como a mais estável foi a 70 (Figura 26).

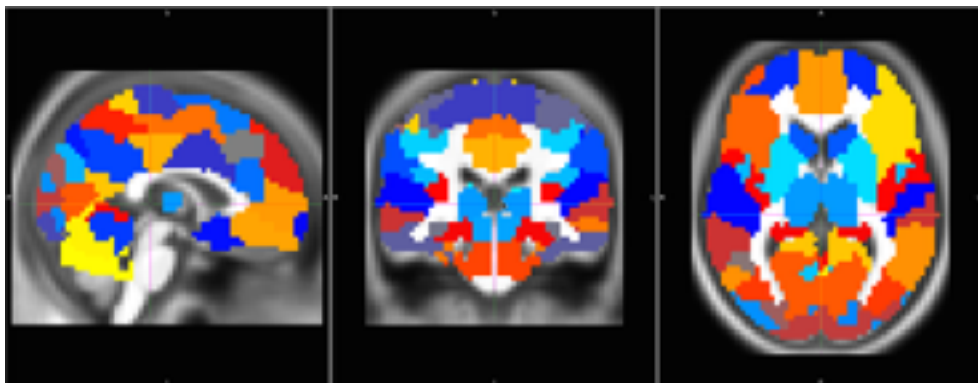


Figura 26: Clusters encontrados pela análise bootstrap de clusters estáveis

Considerando os 70 clusters, nós realizamos um GLM buscando diferenças entre pacientes e controles e encontramos alteração em lobo occipital, lobo parietal, lobo temporal, lobo frontal, tálamo e tronco cerebral (Figura 27). Entretanto, esse mapa de alteração de conectividade não reflete as conexões específicas para cada cluster, nem a direção do efeito (aumento ou diminuição de conectividade). Nós avaliamos então a relação entre esses clusters e outras regiões do cérebro e verificamos a direção do efeito.

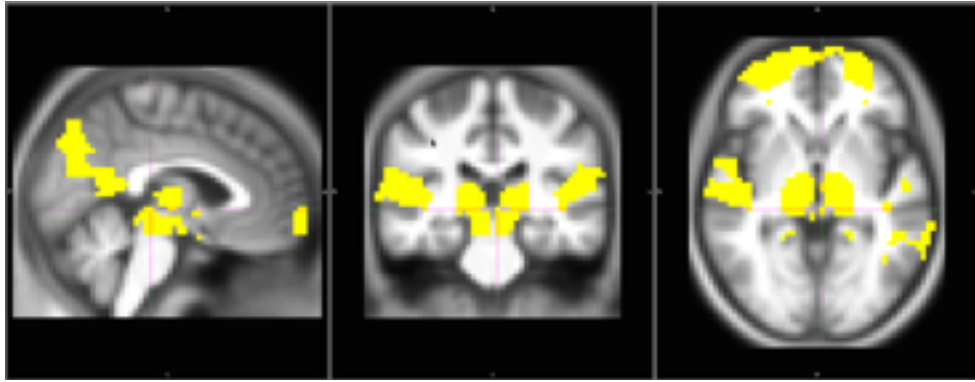


Figura 27: Áreas com alteração de conectividade nos pacientes com DP quando comparados com controles

Encontramos diminuição da conectividade funcional entre:

- Tronco cerebral: precuneus, giro pós-central, giro pré-central, giro do cíngulo, polo frontal, lobo parietal e putamem (Figura 28)

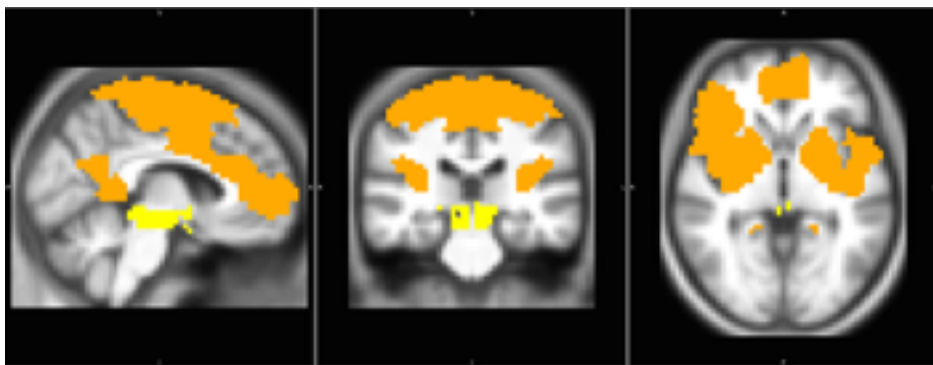


Figura 28: Conectividade diminuída entre tronco cerebral e precuneus, giro pós-central, giro pré-central, giro do cíngulo, polo frontal, lobo parietal e putamem

- Lobo temporal: lobo parietal, cerebelo, giros pré- e pós-central, giro do cíngulo, lobo frontal e giro occipital (Figura 29)

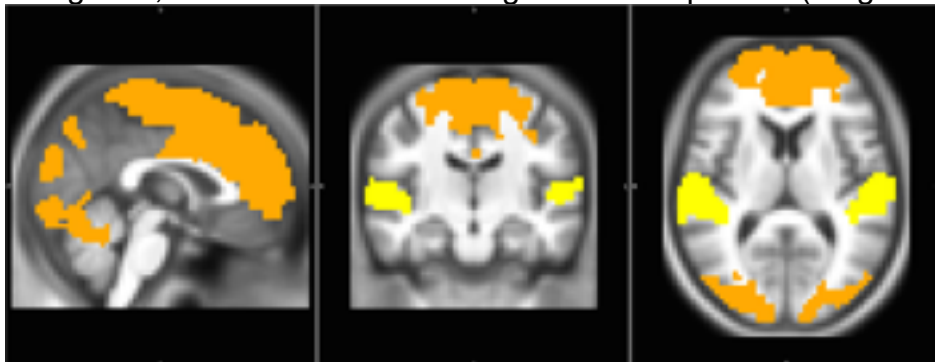


Figura 29: Conectividade diminuída entre Lobo temporal e lobo parietal, cerebelo, giros pré- e pós-central, giro do cíngulo, lobo frontal e giro occipital

- Lobo frontal: lobo occipital, giro do cíngulo, giro pré-central e giro frontal superior (Figura 30)

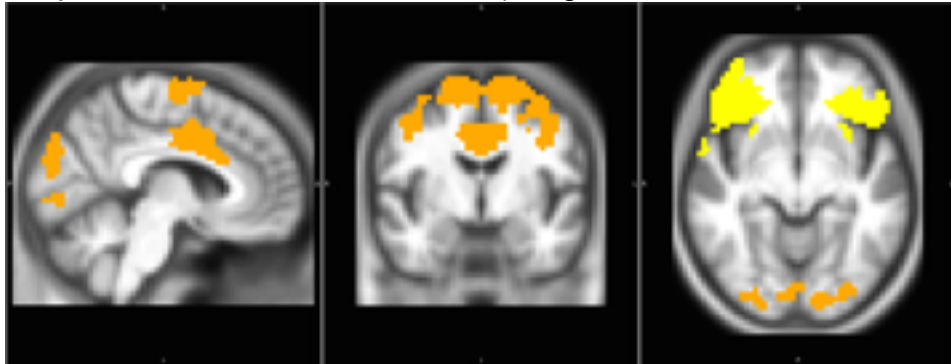


Figura 30: Conectividade diminuída entre Lobo frontal e lobo occipital, giro do cíngulo, giro pré-central e giro frontal superior

- Giro frontal superior: giro frontal médio, giro do cíngulo e giro temporal médio (Figura 31)

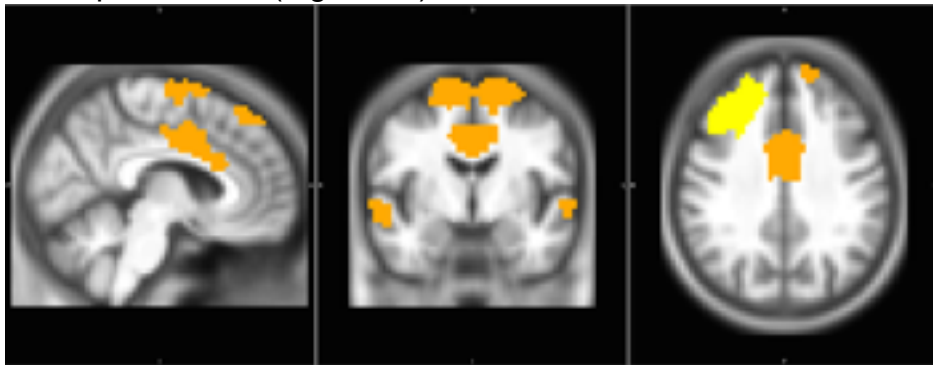


Figura 31: Conectividade diminuída entre Giro frontal superior e giro frontal médio, giro do cíngulo e giro temporal médio

- Giro temporal médio: córtex occipital lateral, giro angular, giro pré-central, lobo frontal, giro do cíngulo, precuneus e tálamo (Figura 32)

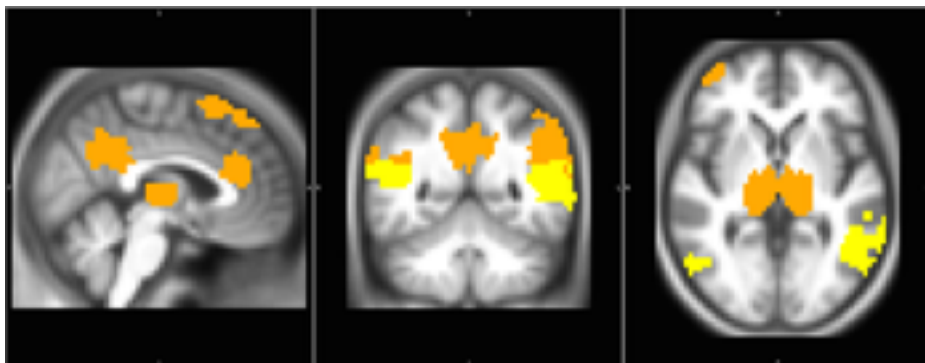


Figura 32: Conectividade diminuída entre giro temporal médio e córtex occipital lateral, giro angular, giro pré-central, lobo frontal, giro do cíngulo, precuneus e tálamo nos pacientes com Doença de Parkinson

- Precuneus: tronco cerebral, giro do cíngulo e polo temporal (Figura 33)

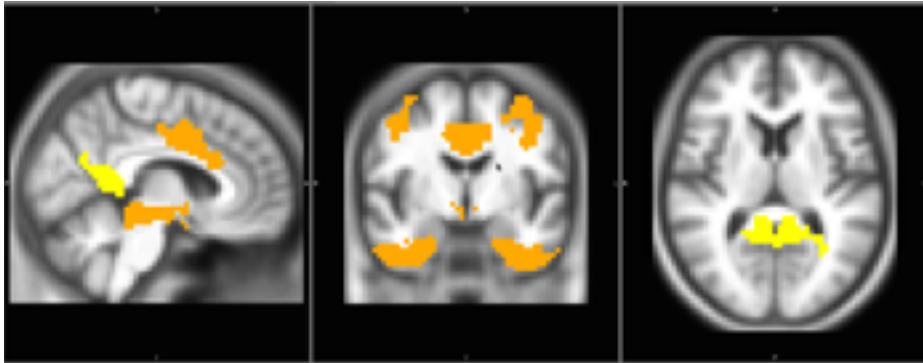


Figura 33: Conectividade diminuída entre Precuneus e tronco cerebral, giro do cíngulo e polo temporal

- Tálamo: giro lingual, cerebelo, giro do cíngulo, lobo frontal e lobo occipital (Figura 34)

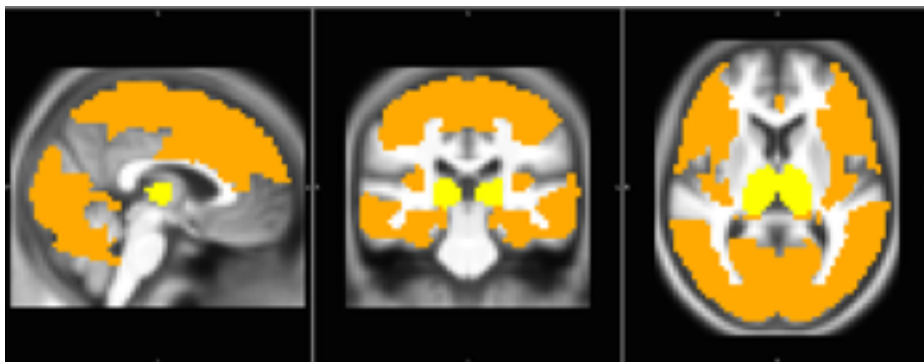


Figura 34: Conectividade diminuída entre Tálamo e giro lingual, cerebelo, giro do cíngulo, lobo frontal e lobo occipital nos pacientes

DISCUSSÃO

O objetivo principal desse trabalho foi avaliar as alterações cerebrais encontradas em pacientes com DP através de diferentes técnicas de neuroimagem, além de correlacionar esses achados com dados clínicos obtidos pela aplicação de escalas específicas para a DP. Através da análise de RM nós encontramos alterações estruturais e funcionais.

DTI

Na análise dos tensores de difusão nós avaliamos três tratos relevantes à DP. Na nossa análise de DTI nós encontramos alterações em todos os tratos avaliados, demonstrando um importante acometimento da SB na DP e evidenciamos diferenças entre os grupos, mostrando que em pacientes mais graves as alterações cerebrais são mais difusas. Associando os escores das escalas com os valores de difusão nós observamos relações entre a integridade tecidual dos tratos avaliados e os sintomas motores e não-motores.

Os resultados de estudos anteriores avaliando difusão na DP são muito controversos. Alguns não encontraram diferenças entre DP e controles⁸² ao passo que outros relatam redução de FA, principalmente em regiões subcorticais como a SNc^{44,83,84}.

Sabe-se que as alterações patológicas na DP não se resumem à SNc. Diminuição de FA na SNc e na projeção nigroestriatal já estão presentes nos estágios iniciais da doença^{85,86}, porém regiões como córtex motor, pré-motor e motor suplementar, cíngulo, corpo caloso e trato corticoespinal também apresentam alteração de FA^{84,86,87}. Aumento de FA em giro pós-central e SN também já foi descrito anteriormente^{86,88}.

Nós encontramos aumento de FA no trato corticoespinal dos pacientes. Sabe-se que esse trato tem origem no córtex cerebral, em regiões relacionadas ao controle motor e suas ramificações vão aos hemisférios cerebrais, tronco cerebral e medula. Aumento de FA pode estar relacionado a alterações axonais microscópicas, diminuição do diâmetro do axônio, densidade de agrupamentos axonais e árvore axonal dendrítica⁸⁹.

Em relação aos grupos, encontramos diferenças significativas nos valores de FA, MD, AD e RD entre o grupo leve e os grupos moderado e grave.

Os valores do grupo leve foram também significativamente diferentes dos controles, indicando acometimento do trato corticoespinal já nos estágios iniciais da doença, e sugerindo progressão da degeneração cerebral nesses pacientes. Porém estudos longitudinais são necessários para um melhor esclarecimento sobre esse processo.

Curiosamente, encontramos uma associação entre os valores de difusão no trato corticoespinal e o escore da SCOPA-COG, porém não encontramos com os valores de difusão e a UPDRS-III. Este trato é considerado primariamente motor, sendo possível que a falta de associação resulte de um mecanismo compensatório através dos tratos rubroespinal e reticuloespinal⁹⁰.

Nós encontramos diminuição de FA em corpo caloso. Os achados de estudos anteriores nessa região são ainda mais divergentes. Kim et al. utilizaram TBSS e encontraram aumento de MD, porém sem alterações nos valores de FA em diversas regiões, dentre elas o corpo caloso⁹¹. Entretanto, a avaliação de MD não fornece informações diretas sobre a integridade dos tecidos, já que é a média dos valores dos três auto-valores[1, [2 e [3. Para entender as causas dessa alteração é importante avaliar a difusividade radial e difusividade axial. Sabe-se que quando ocorre desmielinização há um aumento da RD, que é a difusão perpendicular às fibras de SB, e que uma diminuição nos valores de AD, onde a difusão é paralela aos tratos de SB, indica dano axonal⁹².

A análise da difusão no corpo caloso permite a avaliação de alteração de conectividade inter-hemisférica no processo degenerativo da DP. Sabe-se que o corpo caloso tem papel fundamental na transferência de informações sensoriais, cognitivas e motoras, e anormalidades nessa região, principalmente no corpo do corpo caloso afetam diretamente tarefas motoras complexas como a marcha. Estudo anterior demonstrou associação entre redução de FA no corpo caloso com piora da marcha em indivíduos idosos⁹³.

Nós evidenciamos uma diminuição progressiva dos valores de FA no corpo caloso dos pacientes, com valores mais altos no grupo leve e mais baixos no grupo grave, mais uma vez sugerindo uma progressão do acometimento cerebral à medida que a doença avança clinicamente⁹⁴. Gu e colaboradores compararam pacientes com instabilidade postural e de marcha e

pacientes sem essas alterações e evidenciaram que nos indivíduos com instabilidade as alterações de SB eram mais evidentes, inclusive em corpo caloso^{95,96}. Nós encontramos também uma associação entre os escores da UPDRS-III e valores de FA e RD em corpo caloso, mostrando que o acometimento dessa região reflete piora dos sintomas motores na avaliação clínica.

O fato de somente o grupo grave apresentar diferenças na difusão em relação aos outros grupos deve-se provavelmente a grande influência do corpo caloso em tarefas cognitivas. Um estudo anterior sugeriu que as alterações estruturais do corpo caloso sejam preditores de comprometimento cognitivo e demência em indivíduos normais⁹⁷. Na nossa amostra a maioria dos indivíduos deste grupo teve escores baixos na SCOPA-COG, indicando maior comprometimento cognitivo.

Não encontramos diferenças significativas entre o grupo total de pacientes e controles no cíngulo, porém, no grupo grave evidenciamos aumento de MD, AD e RD em relação aos controles, e observamos uma associação entre os escores da SCOPA-COG e os valores de FA, MD e RD nesta região. Aproximadamente 40% dos indivíduos com DP tem algum déficit cognitivo já no diagnóstico, e a chance do desenvolvimento de demência em DP é quatro vezes maior do que em indivíduos normais⁹⁸. Os déficits cognitivos presentes na DP afetam domínios como funções executivas, memória, habilidades visuoespaciais, atenção e linguagem⁹⁹. Alguns desses domínios estão diretamente relacionados com o cíngulo, como processamento de memória episódica, controle motor visceral e esquelético e processamento visuoespacial¹⁰⁰, sendo provável que sua degeneração esteja relacionada à presença destas alterações na DP¹⁰¹.

O papel da análise de imagens de DTI como possível biomarcador tem sido estudado com sucesso parcial. Em um estudo usando um novo algoritmo de análise (*bootstrapping*), a FA de cérebro inteiro foi capaz de diferenciar pacientes com DP e controles com AUROC de 0,90. Os pacientes com DP apresentavam valores mais altos de FA, assim como encontramos no trato corticoespinhal²¹. Tractografia de fibras nigrais também parecem diferenciar corretamente pacientes com DP precoce de controles¹⁸. Alterações de difusibilidade em SNc apresentam resultados controversos no entanto, com

estudos sugerindo que a redução de FA na SNc em pacientes com DP apresentava sensibilidade e especificidade de 100% ⁴⁴, enquanto outros não foram capazes de confirmar esses achados¹⁰². Modrego et al. encontraram correlação positiva entre valores de FA na região rostral da SNc e o escore da UPDRS ⁴⁶. O aumento da MD em tratos de substância branca, incluindo o cíngulo, fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior, e fascículo fronto-occipital inferior foi associada ao desempenho na fluência semântica e Torre de Londres. Estas alterações estavam presentes em pacientes em fases iniciais da doença, sem que houvesse alterações volumétricas evidentes de SC¹⁰³. Meta-análise de 11 estudos sobre mudanças FA na SNc revelou uma diminuição significativa de FA em DP. No entanto, havia uma grande heterogeneidade nos estudos. Após a exclusão de cinco estudos com valores de FA considerados incomuns na SNc no grupo controle, houve uma diminuição da heterogeneidade, mas perdeu-se o efeito discriminatório da FA¹⁰⁴.

O presente estudo foi o primeiro estudo a avaliar separadamente o trato corticoespinal, e a possibilidade de utilizá-la como biomarcador na DP. É provável no entanto, que estas alterações sejam observadas em outras doenças neurodegenerativas, incluindo outras formas de parkinsonismo atípico. No entanto, isto não inviabiliza a possibilidade de se utilizar esta medida como marcador de progressão de doença.

Espessura cortical

Em relação à EC nós não encontramos diferenças significativas quando comparamos o grupo total de pacientes com o grupo controle, e só encontramos correlação entre a EC e os escores da UPDRS e UPDRS-III em giros frontal, occipital, temporal, SMA, pré- e pós-central.

Lyyo et al. também evidenciaram associação entre UPDRS e EC, porém em regiões parieto-temporais. No estudo supracitado essas alterações foram encontradas somente em pacientes com bradicinesia¹⁰⁵. Na nossa análise, os pacientes não foram divididos de acordo com predominância de sintomas. De qualquer forma, a correlação encontrada entre UDPRS e UPDRS-III com a EC, sugere que as alterações corticais parecem estar presentes mesmo nos casos

iniciais de DP, porém a mesma é progressiva e pelo menos parcialmente responsável pela piora motora.

Curiosamente não observamos qualquer relação entre a EC e a SCOPA-COG e NMSS. Sabe-se que pacientes mais graves apresentam manifestações cognitivas mais severas. Em nossa amostra total de pacientes, somente 11 estavam em estágios mais avançados da doença, o que pode ter mascarado uma possível correlação entre EC e SCOPA. Os dados sobre correlação entre NMSS e alterações cerebrais na DP ainda são escassos. Um estudo anterior encontrou associação entre apatia e diminuição da CF em circuitos frontoestriatais envolvendo componentes límbicos, porém, sem alteração estrutural¹⁰⁶. Outro estudo encontrou associação entre ansiedade e volume da amígdala. Este também foi relacionado com sintomas de depressão na DP^{107,108}. Por ser uma escala que avalia diversos sintomas não-motores, talvez a análise individual de cada domínio seja mais adequada na DP e somente estudos longitudinais serão necessários para elucidar essa questão.

Quando classificamos os pacientes de acordo com o escore da escala H&Y em leve, moderado e grave, encontramos alterações nos 3 grupos. Nosso grupo de pacientes era maior do que o de controle e muito mais heterogêneo, o que provavelmente diminuiu o poder estatístico na análise global. No entanto, ao se separar os três grupos, as amostras ficaram melhor balanceadas, com maior poder estatístico, evidenciando as pequenas diferenças observadas entre os grupos de pacientes e o grupo controle.

A avaliação dos três grupos demonstrou que a diminuição da EC é menor no grupo leve e afeta mais regiões nos grupos moderado e grave, o que indica uma possível medida de progressão da doença. Zarei et al. avaliaram EC nos diferentes estágios da DP e não encontraram alterações no grupo leve¹⁰⁹. O grupo leve havia sido definido como escore da H&Y < 2 e duração da doença menor que 5 anos. Nosso grupo de pacientes com doença leve incluía pacientes com duração maior que 5 anos, o que pode justificar as alterações encontradas na nossa amostra. Encontramos diminuição da EC em córtex olfatório. Sabe-se que esta região recebe informação sensorial do bulbo olfatório, e que este já está afetado nos estágios iniciais da doença, antes mesmo do aparecimento dos sintomas motores¹¹⁰.

Em um estudo anterior nós realizamos análise de VBM nos diferentes estágios da DP e encontramos atrofia cortical nos grupos moderado e grave, sem alterações no grupo leve¹¹¹. Houve um aumento no número de áreas corticais atroficas quando comparamos os pacientes graves aos moderados. Padrão semelhante foi observado quando se dividiu um grupo de pacientes com DP em 3 grupos de acordo com acometimento cognitivo e observou-se um padrão de diminuição progressiva da EC condizente com a piora cognitiva¹¹². A análise de EC^{113,114,115} parece ser mais sensível que o VBM para detectar alterações corticais^{52, 116}, já que a VBM integra dados sobre morfologia, tamanho e posição, e a medida final do VBM generaliza informações sobre espessura e girificação, resultando em menor sensibilidade²⁵. Apesar das diferenças metodológicas entre os dois trabalhos, indícios sobre a progressão da doença são evidentes.

Acredita-se que a progressão de sintomas esteja relacionada com a deposição ascendente da α -sinucleína, inicialmente em regiões mais baixas do tronco cerebral e finalmente em regiões corticais. Sugere-se que a α -sinucleína seja uma proteína priônica, e que consequentemente a DP seja uma doença com características priônicas^{117,118}. Estudos futuros ainda são necessários para esclarecer essa questão, entretanto, essa hipótese poderia explicar a progressão das alterações cerebrais e a piora dos sintomas. Na nossa análise transversal nós não encontramos esse padrão ascendente de progressão, entretanto, conseguimos demonstrar que nos pacientes mais graves, o envolvimento cortical é maior. No entanto, nossos achados não excluem a teoria de progressão ascendente proposta por Braak et al. pois é possível que o início dos sintomas motores e a identificação da doença só ocorra quando alterações corticais, sejam elas estruturais ou funcionais, já sejam observadas. Estima-se que haja uma perda de 5% de neurônios dopaminérgicos ao ano na SNc e que os sintomas motores tendem a aparecer quando já houve uma perda de 50 – 70% destes neurônios devido a um mecanismo de compensação no estriato através de um aumento na atividade neuronal e sensibilização de receptores dopaminérgicos⁶.

Sabe-se que a integração de múltiplas modalidades sensoriais é crucial para a realização eficaz de movimentos voluntários, e que pacientes com DP apresentam diminuição na capacidade proprioceptiva, discriminação entre dois

pontos e cinestesia¹⁰⁵. A análise das alterações corticais na DP é de suma importância, pois pode elucidar questões ainda não esclarecidas como se há uma degeneração cortical primária ou se esse envolvimento é secundário às alterações subcorticais.

rs-fMRI

Para a análise funcional, nós não escolhemos nenhuma região *a priori*, e buscamos alterações em todo o cérebro. Nós encontramos diminuição de conectividade funcional em diversas regiões, basicamente envolvendo regiões da DMN e rede visual, tálamo e tronco cerebral.

Há uma divergência metodológica importante entre os estudos como diferenças no número de pacientes e controles, tipo de análise e escolha de ROIs. A maioria dos estudos com fMRI utiliza a técnica de Análise de Componentes Independentes (ICA). ICA baseia-se na teoria de que o sinal de fMRI de cada vóxel represente uma mistura linear de sinais. Estes são separados através de análise estatística em sinais independentes, e por fim, as regiões cerebrais com os mesmos sinais independentes são agrupadas como componentes independentes^{119,120}. Seu uso permitiu por exemplo, diferenciar indivíduos com doença de Alzheimer de controles normais¹²¹. Entretanto, vale ressaltar que através da ICA é possível encontrar redes funcionais mesmo em conjunto de dados gerados de forma randômica. O algoritmo utilizado para a obtenção dos mapas espaciais é um procedimento de otimização, e os valores podem variar devido ao limiar utilizado e variabilidade entre os pacientes¹²². Nós utilizamos o crescimento de região para encontrar redes, e com BASC pudemos observar a replicabilidade destas, através da análise de estabilidade dos clusters, tornando os resultados mais robustos⁸⁰.

A DMN está relacionada com introspecção ou pensamentos internos e é atualmente a rede mais estudada na DP, com resultados controversos^{71,123,124,125}. Conectividade alterada foi demonstrada entre núcleo denteado e regiões da DMN como MPFC e giro temporal medial¹²³; porém esta não foi corroborada por outros estudos^{71,124,125}. Observou-se ainda diminuição da conectividade na DMN em pacientes sem alteração cognitiva¹²⁵ e pacientes com demência associada a DP apresentaram redução da CF no giro

parahipocampal direito quando comparados a pacientes com DP cognitivamente normais, e diminuição difusa de CF quando comparados a controles saudáveis⁶⁵. Pacientes com DP e alucinações visuais apresentaram aumento da atividade da DMN¹²⁶. Nós encontramos CF reduzida em áreas da DMN como regiões temporais, córtex pré-frontal e temporal.

A diminuição da conectividade funcional foi evidenciada no giro frontal, pré- e pós-central, giro occipital, giro fusiforme e giro temporal e conforme a progressão da doença, essa diminuição foi mais proeminente em regiões posteriores^{71,124}. O mesmo padrão alterado de conectividade posterior foi encontrado em pacientes com *freezing*¹²⁵, e pacientes com demência apresentaram redução na CF em giro occipital inferior bilateral¹²⁷. Sabe-se que o lobo occipital tem envolvimento na atenção e funções executivas, e que indivíduos acometidos pela DP, em especial em fases mais avançadas e tardias, apresentam problemas nesses domínios²⁰. Somente encontramos redução da EC em regiões posteriores no grupo grave, porém na análise funcional, encontramos alterações nestas regiões independente da gravidade clínica dos sintomas, sugerindo que as alterações funcionais em regiões posteriores podem preceder as estruturais.

A sincronização da atividade neuronal é um mecanismo importante na preparação do movimento, integração sensório-motora e atenção¹²⁸. Acredita-se que diversos sistemas, como visual e auditório estejam envolvidos no planejamento motor^{129,130}. Acometimento do processamento visual, discriminação motora e alucinações visuais também estão presentes na DP¹³¹. Possivelmente, as alterações encontradas em regiões posteriores na nossa amostra, expliquem esses déficits. Estudos anteriores evidenciaram alteração em rede sensório-motora em tarefas motoras específicas, porém, isso dificulta a interpretação dos resultados, já que pacientes com DP tem dificuldade na realização dessas tarefas devido ao complexo acometimento motor. Por isso a análise de redes em estado de repouso é uma abordagem mais adequada para avaliar esses indivíduos¹²⁵.

Encontramos alteração de conectividade em tálamo, um núcleo de integração de funções cerebrais sensoriais, motoras e cognitivas⁸⁸; e entre giro pré-central, tálamo e giro do cíngulo com tronco cerebral e cerebelo. A análise da conectividade anatômica utilizando imagens de DTI em pacientes com DP e

freezing, mostraram alterações difusas na SB envolvendo tratos cortico-corticais, corticofugais, estriatofrontais e cerebello-pontinos¹³². A região médio-dorsal do tálamo é importante para o desenvolvimento de sintomas depressivos na DP¹³³ assim como diminuição da CF em córtex pré-frontal dorsolateral e giro temporal superior, e aumento da CF no cíngulo posterior^{134,135}. Alterações de CF em áreas associativas estriatais e áreas associativas límbicas e corticais, como o giro temporal inferior e o giro do cíngulo anterior, estão associados a presença de transtornos de impulsividade.

Através da análise das 3 técnicas utilizadas no presente estudo conseguimos caracterizar alterações importantes em regiões motoras e cíngulo.

Tendo em vista o que foi observado, percebe-se uma associação entre as alterações funcionais e estruturais na DP, em especial nas áreas motoras, sensitivas, cognitivas, límbicas e visuais. O acometimento funcional mais difuso quando comparado ao morfológico, sugere que pelo menos parte destas sejam adaptativas ou secundárias a disfunção de determinadas áreas primárias. O comprometimento diferencial observado nos diferentes estágios da doença sugere ainda a possibilidade real do uso de imagem como biomarcador, pois a progressão da degeneração mesmo que não homogênea nas diferentes apresentações clínicas da doença, parece universal. Somente estudos longitudinais serão capazes de responder com certeza estas perguntas e acreditamos que um melhor entendimento dos circuitos neuronais envolvidos pode inclusive ter impacto terapêutico, como por exemplo na escolha de alvos cirúrgicos.

Em resumo, evidenciamos diminuição da EC em giros pré e pós central e SMA já nos estágios iniciais da doença, e através da análise de DTI, observamos alterações em todos os valores de difusão no trato cortico-espinhal. Sabe-se que esse trato tem início no giro pré-central e descende até a medula passando por tálamo e tronco cerebral. Além dessa relação estrutural, encontramos também CF diminuída entre giro pré-central e tronco cerebral, o que demonstra uma integração entre as anormalidades estruturais com a funcional.

Com relação ao cíngulo encontramos alterações de difusão somente no grupo grave, entretanto, a EC estava diminuída em giros frontal e temporal nos

três grupos. Além disso, evidenciamos diminuição da CF entre lobo temporal e lobo frontal e giro do cíngulo e giro do cíngulo e lobos frontal, temporal, precuneus e talamo, mostrando mais uma vez que pode existir uma relação entre as alterações funcionais e estruturais.

A análise de alterações funcionais é muito importante para um melhor entendimento da DP, porque possivelmente estas já estão presentes antes mesmo do aparecimento dos primeiros sintomas motores. Nós avaliamos alterações funcionais e estruturais na DP e evidenciamos alterações difusas em todo o cérebro. Os giros temporal, frontal e occipital apresentaram comprometimento tanto funcional quanto estrutural, entretanto, ainda não podemos afirmar se as alterações funcionais são consequência ou causa direta das alterações estruturais ou ocorrem em paralelo. Observamos também que as alterações estruturais de SB e SC são potenciais biomarcadores na DP, já que encontramos associações entre essas alterações e escores de escalas motoras e cognitivas.

CONCLUSÃO

Encontramos alteração de SB nos três tratos avaliados, além de evidenciar uma associação entre os escores da SCOPA-COG e UPDRS e autovalores que representam a integridade dos tratos.

Demonstramos diminuição de espessura cortical em diversas regiões, e observamos que pacientes com sintomas mais graves apresentam alterações corticais difusas. Evidenciamos também correlação entre os escores da UPDRS e UPDRS-III com a espessura cortical.

Observamos diminuição de conectividade funcional nos pacientes com DP em regiões envolvidas em aspectos motores e cognitivos.

REFERÊNCIAS

1. Tanner, C. M. & Aston, D. A. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 13, 427–30 (2000).
2. Van Den Eeden, S. K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 157, 1015–22 (2003).
3. Crosiers D, Theuns J, Cras P, Van Broeckhoven C. Parkinson disease: insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes. In: *J Chem Neuroanat.* Netherlands: 2011 Elsevier B.V; 2011. p. 131–41.
4. Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm M V, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord.* 2013;28(3):311–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23436720>
5. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. In: *Lancet Neurol.* England; 2009. p. 1150–7.
6. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114 (Pt 5:2283–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1933245>
7. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006/11/02 ed. 2006;21(12):2042–51.
8. Croisier E, Moran LB, Dexter DT, Pearce RK, Graeber MB. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition. *J Neuroinflammation.* 2005;2:14.
9. Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences.* 2007. p. 244–50.
10. Franco-Iborra S, Vila M, Perier C. The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at? *Neuroscientist.* 2015;

11. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, Hauser RA, Jankovic J, Factor SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1106–13.
12. Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sanchez A, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell*. 2015;14(3):293–308. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4406659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med*. 2010;16(6):653–61.
14. Schapira, A. H. V, Emre, M., Jenner, P. & Poewe, W. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol*. 16, 982–9 (2009).
15. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2003/07/09 ed. 2003;991:1–14.
16. Swick TJ, Friedman JH, Chaudhuri KR, Surmann E, Boroojerdi B, Moran K, et al. Associations between severity of motor function and nonmotor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER Study. *Eur Neurol*. 2014;71(3-4):140–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457253>.
17. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993;39:165–72.
18. Zhang J, Bi W, Zhang Y, Zhu M, Zhang Y, Feng H, et al. Abnormal functional connectivity density in Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2015 Mar; 280:113–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496782>.
19. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009 Jul 21;73(3):206–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620608>.
20. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904081>.

21. Skidmore F, Korenkevych D, Liu Y, He G, Bullmore E, Pardalos PM. Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neurosci Lett*. 2011;499(1):47–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624430>.
22. Hwynn N, Haq IU, Malaty IA, Resnick AS, Okun MS, Carew DS, et al. The Frequency of Nonmotor Symptoms among Advanced Parkinson Patients May Depend on Instrument Used for Assessment. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:290195. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3144664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
23. Yao N, Pang S, Cheung C, Chang RS-K, Lau KK, Suckling J, et al. Resting activity in visual and corticostriatal pathways in Parkinson's disease with hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(2):131–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511330>
24. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. In: *Neuroimage*. United States; 2007. p. 95–113.
25. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. In: *Neuroimage*. United States: 2000 Academic Press.; 2000. p. 805–21.
26. Pan PL, Shi HC, Zhong JG, Xiao PR, Shen Y, Wu LJ, et al. Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci*. 2013;34(5):613–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23184330>.
27. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(14):1746–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124622>.
28. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, Bernard B, Merkitich D, deToledo-Morrell L, et al. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*. 2014;137(Pt 3): 849–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3983409&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

29. Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM. Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? *Mov Disord.* 2014;29(1):134–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151091>
30. Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, et al. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. *J Neurol.* 2012;259(2):318–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850388>
31. Reijnders, J. S. A. M. et al. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov. Disord.* 25, 2318–25 (2010).
32. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord.* 2007/11/02 ed. 2008;23(1):42–6.
33. Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol.* 2009;256(2):256–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219572>.
34. Biundo R, Formento-Dojot P, Facchini S, Valletlunga A, Ghezzi L, Foscolo L, et al. Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2): 64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862438>
35. Agosta F, Canu E, Stojkovic T, Pievani M, Tomic A, Sarro L, et al. The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2012/04/25 ed. 2013;34(11):2798–807.
36. Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, Bilecen D, Wolfensberger M, Fuhr P, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2009 Dec 9;29(49):15410–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007465>.

37. Skidmore FM, Spetsieris PG, Anthony T, Cutter GR, von Deneen KM, Liu Y, et al. A full-brain, bootstrapped analysis of diffusion tensor imaging robustly differentiates Parkinson disease from healthy controls. *Neuroinformatics*. 2015;13(1):7–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974315>
38. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. In: *AJNR Am J Neuroradiol*. United States; 2009. p. 1222–6.
39. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2041910&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
40. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006;51(5):527–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950152>.
41. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8939209>.
42. Kitamura K, Nakayama K, Kosaka S, Yamada E, Shimada H, Miki T, et al. Diffusion tensor imaging of the cortico-ponto-cerebellar pathway in patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease. *Neuroradiology*. 2008;50(4):285–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172629>.
43. Taoka T, Kin T, Nakagawa H, Hirano M, Sakamoto M, Wada T, et al. Diffusivity and diffusion anisotropy of cerebellar peduncles in cases of spinocerebellar degenerative disease. *Neuroimage*. 2007;37(2):387–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17583535>
44. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, Corcos DM, Zhou XJ, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(16):1378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129507>.

45. Planetta PJ, McFarland NR, Okun MS, Vaillancourt DE. MRI reveals brain abnormalities in drug-naive Parkinson's disease. *Exerc Sport Sci Rev*. 2014;42(1):12–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/article-render.fcgi?artid=3885158&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
46. Modrego PJ, Fayed N, Artal J, Olmos S. Correlation of findings in advanced MRI techniques with global severity scales in patients with Parkinson disease. *Acad Radiol*. 2011;18(2):235–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232687>.
47. Youn J, Lee JM, Kwon H, Kim JS, Son TO, Cho JW. Alterations of mean diffusivity of pedunculo-pontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Park Relat Disord*. 2015;21(1):12–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455691>
48. Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. United States; 2007;34(2):714–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113310>.
49. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*. 2006;32(1):180–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651008>.
50. Zhang Y, Wu I-W, Buckley S, Coffey CS, Foster E, Mendick S, et al. Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Apr; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920732>.
51. Hanganu A, Bedetti C, Jubault T, Gagnon JF, Mejia-Constain B, Degroot C, et al. Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration. *Mov Disord*. 2013/06/27 ed. 2013;28(10):1360–9.
52. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y, Junque C, Bargallo N, et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's

- disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(11):2521–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898679>.
53. Kim JS, Yang JJ, Lee JM, Youn J, Kim JM, Cho JW. Topographic pattern of cortical thinning with consideration of motor laterality in Parkinson disease. *Park Relat Disord.* 2014;20(11):1186–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231669>.
 54. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* England; 2007;8(9):700–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704812>
 55. Vincent T, Ciuciu P, Idier J. Application and validation of spatial mixture modelling for the joint detection-estimation of brain activity in fMRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:5218–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003184>.
 56. Schölvinck, M. L., Maier, A., Ye, F. Q., Duyn, J. H. & Leopold, D. A. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 10238–43 (2010).
 57. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995/10/01 ed. 1995;34(4):537–41.
 58. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001/08/11 ed. 2001;22(7): 1326–33.
 59. Beckmann CF, Smith SM. Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject FMRI analysis. *Neuroimage [Internet].* United States; 2005;25(1):294–311. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734364>

60. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. In: *Cereb Cortex*. United States; 2008. p. 1856–64.
61. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(37):13848–53.
62. Luo C, Guo X, Song W, Chen Q, Yang J, Gong Q, et al. The trajectory of disturbed resting-state cerebral function in Parkinson’s disease at different Hoehn and Yahr stages. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(8):3104–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.22831>
63. Campbell MC, Koller JM, Snyder AZ, Buddhala C, Kotzbauer PT, Perlmuter JS. CSF proteins and resting-state functional connectivity in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(24):2413–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979701>.
64. Disbrow EA, Carmichael O, He J, Lanni KE, Dressler EM, Zhang L, et al. Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented people with Parkinson’s disease. *J Parkinsons Dis* . 2014;4(3):453–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662193>
65. Chen B, Fan GG, Liu H, Wang S. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson’s disease patients according to cognitive status. *Eur J Radiol*. 2015;84(7):1318–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963506>
66. Wu T, Wang J, Wang C, Hallett M, Zang Y, Wu X, et al. Basal ganglia circuits changes in Parkinson’s disease patients. *Neurosci Lett*. 2012 Aug;524(1): 55–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4163196&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
67. Huang P, Xu X, Gu Q, Xuan M, Yu X, Luo W, et al. Disrupted white matter integrity in depressed versus non-depressed Parkinson’s disease patients: a tract-based spatial statistics study. *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):145–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194633>

68. Ma Y, Tang C, Spetsieris PG, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(3):597–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804550>
69. Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex.* United States; 2010;20(5):1175–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710357>
70. Baudrexel S, Witte T, Seifried C, von Wegner F, Beissner F, Klein JC, et al. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage.* United States: 2011 Elsevier Inc; 2011;55(4):1728–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21255661>
71. Olde Dubbelink KT, Schoonheim MM, Deijen JB, Twisk JW, Barkhof F, Berendse HW. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology.* 2014;83(22):2046–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355821>
72. Virues-Ortega J, Carod-Artal FJ, Serrano-Duenas M, Ruiz-Galeano G, Meza-Rojas G, Velazquez C, et al. Cross-cultural validation of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial questionnaire (SCOPA-PS) in four Latin American countries. *Value Heal.* 2009;12(2):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657094>
73. Carod-Artal FJ, Martínez-Martín P, Kummer W, Ribeiro LDS. Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. *Mov Disord.* 2008;23(1):81–7.
74. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007/08/04 ed. 2007;22(13):1901–11.

75. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. In: *Parkinsonism Relat Disord*. England: 2011. Published by Elsevier Ltd.; 2011. p. 717–23.
76. Visser M, Verbaan D, Van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, Van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007;22(15):2221–8.
77. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(5):867–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360535>
78. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*. 2008;40(3):1044–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295509>
79. Campos BM, Coan AC, Beltramini GC, Liu M, Yassuda CL, Ghizoni E, et al. White matter abnormalities associate with type and localization of focal epileptogenic lesions. *Epilepsia*. 2015;56(1):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545559>
80. Bellec P, Rosa-Neto P, Lyttelton OC, Benali H, Evans AC. Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. *Neuroimage*. United States: 2010 Elsevier Inc; 2010;51(3):1126–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226257>
81. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Steps toward optimizing motion artifact removal in functional connectivity MRI; a reply to Carp. *Neuroimage*. 2013;76:439–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440651>
82. Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(3):727–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495116>

83. Chan LL, Rumpel H, Yap K, Lee E, Loo H V, Ho GL, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1383–6.
84. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):481–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966170>
85. Skorpil M, Soderlund V, Sundin A, Svenningsson P. MRI diffusion in Parkinson's disease: using the technique's inherent directional information to study the olfactory bulb and substantia nigra. *J Park Dis*. 2012;2(2):171–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939442>.
86. Zhan W, Kang GA, Glass GA, Zhang Y, Shirley C, Millin R, et al. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Mov Disord*. 2012;27(1):90–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850668>.
87. Wiltshire K, Concha L, Gee M, Bouchard T, Beaulieu C, Camicioli R. Corpus callosum and cingulum tractography in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(5):595–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059504>
88. Lenfeldt N, Hansson W, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Forsgren L. Diffusion tensor imaging and correlations to Parkinson rating scales. *J Neurol*. 2013;260(11):2823–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974647>
89. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):435–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489094>
90. Belhaj-Saïf A, Cheney PD. Plasticity in the distribution of the red nucleus output to forearm muscles after unilateral lesions of the pyramidal tract. *J Neurophysiol*. 2000;83(5):3147–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805709>

91. Kim HJ, Kim SJ, Kim HS, Choi CG, Kim N, Han S, et al. Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2013;550:64–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831353>
92. Song SK, Yoshino J, Le TQ, Lin SJ, Sun SW, Cross AH, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005;26(1):132–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862213>
93. Bhadelia RA, Price LL, Tedesco KL, Scott T, Qiu WQ, Patz S, et al. Diffusion tensor imaging, white matter lesions, the corpus callosum, and gait in the elderly. *Stroke*. 2009;40(12):3816–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797696>
94. Galantucci S, Agosta F, Stankovic I, Petrovic I, Stojkovic T, Comi G, et al. Corpus Callosum Damage and Motor Function in Parkinson's Disease (P2.006). *Neurology*. 2014;82(10 Supplement). Available from: http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P2.006.abstract
95. Gu, Q. et al. Greater loss of white matter integrity in postural instability and gait difficulty subtype of Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 41, 763–8 (2014).
96. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(4):229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343896>
97. Artero S, Marion M, Vanessa P, Jerome M, Chantal M, Alain B, et al. Structural changes of the corpus callosum predicts severe cognitive decline and dementia: A longitudinal 7-year study. *J alzheimers Assoc*. 2013;9(4):P411.
98. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2958–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812213>

99. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Cognitive characteristics associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(2):121–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690414>
100. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol*. 1995;359(3):490–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7499543>
101. Kamagata K, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Hori M, Nakanishi A, et al. White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia: evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(5):890–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241380>
102. Schuff N, Wu I-W, Buckley S, Foster ED, Coffey CS, Gitelman DR, et al. Diffusion imaging of nigral alterations in early Parkinson's disease with dopaminergic deficits. *Mov Disord*. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260437>
103. Duncan GW, Firbank MJ, Yarnall AJ, Khoo TK, Brooks DJ, Barker RA, et al. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26202802>
104. Schwarz ST, Abaei M, Gontu V, Morgan PS, Bajaj N, Auer DP. Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: A region-of-interest and voxel-based study at 3 T and systematic review with meta-analysis. *NeuroImage Clin*. 2013;3:481–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3830065&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Cerebral cortical areas in which thickness correlates with severity of motor deficits of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(10):1871–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512741>

106. Baggio HC, Segura B, Junque C. Resting-State Functional Brain Networks in Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26224057>
107. Vriend C, Boedhoe P, Rutten S, Berendse H, van der Werf Y, van den Heuvel O. A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer-VBM study. - PubMed - NCBI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986365>
108. van Mierlo T, Chung C, Foncke E, Berendse H, van den Heuvel O. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. - PubMed - NCBI. *Mov Disord*. 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600157>
109. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, Hough M, Junque C, Bargallo N, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):875–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463873>
110. Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, Suzuki J, Watanabe H, Hirayama M, et al. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2014;20(5):520–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637128>
111. Santos M, Campos L, R G, C P, P A, L P, et al. Voxel Based Morphometry Analysis in Idiopathic Parkinson's Disease. *Neurology*. 2013;80 (Meetin.)
112. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8(1):e54980. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359616>
113. Zijdenbos AP, Forghani R, Evans AC. Automatic “pipeline” analysis of 3-D MRI data for clinical trials: application to multiple sclerosis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002;21(10):1280–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585710>

114. Lerch JP, Evans AC. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage*. 2005;24(1):163–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588607>
115. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771995>
116. Colloby SJ, Firbank MJ, Vasudev A, Parry SW, Thomas AJ, O'Brien JT. Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression. *J Affect Disord*. 2011;133(1-2):158–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550668>
117. Herva ME, Zibae S, Fraser G, Barker RA, Goedert M, Spillantini MG. Anti-amyloid compounds inhibit alpha-synuclein aggregation induced by protein misfolding cyclic amplification (PMCA). *J Biol Chem*. 2014;289(17):11897–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584936>
118. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord*. 2013;28(1):31–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390095>
119. Calhoun V, Liu J, Adali T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. - PubMed - NCBI. *Neuroimage*. 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059344>
120. McKeown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp*. 1998;6(5-6):368–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788074>
121. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4637–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070770>

- 122.Ylipaavalniemi J, Vigário R. Analyzing consistency of independent components: An fMRI illustration. *Neuroimage*. 2008 Jan;39(1):169–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931888>
- 123.Liu H, Edmiston EK, Fan G, Xu K, Zhao B, Shang X, et al. Altered resting-state functional connectivity of the dentate nucleus in Parkinson's disease. *Psychiatry Res*. 2013;211(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352277>
- 124.Rektorova I, Krajcovicova L, Marecek R, Mikl M. Default mode network and extrastriate visual resting state network in patients with Parkinson's disease dementia. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1-4):232–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269223>
- 125.Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Park Relat Disord*. 2012;18(6):781–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510204>
- 126.Franciotti, R. et al. Default mode network links to visual hallucinations: A comparison between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov. Disord*. (2015). doi:10.1002/mds.26285
- 127.Baggio HC, Segura B, Garrido-Millan JL, Marti M-J, Compta Y, Valldeoriola F, et al. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Mov Disord*. 2015;30(5):671–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600482>
- 128.Schnitzler A, Gross J. Functional connectivity analysis in magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol*. 2005;68:173–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443014>
- 129.Boecker H, Jankowski J, Ditter P, Scheef L. A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *Neuroimage*. 2008;39(3):1356–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024158>
- 130.Tamburin S, Fiaschi A, Idone D, Lochner P, Manganotti P, Zanette G. Abnormal sensorimotor integration is related to disease severity in

- Parkinson's disease: a TMS study. *Mov Disord.* 2003;18(11):1316–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639674>
131. Cardoso EF, Fregni F, Maia FM, Melo LM, Sato JR, Cruz Jr. AC, et al. Abnormal visual activation in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2010;25(11):1590–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20623771>
 132. Vercruysse S, Leunissen I, Vervoort G, Vandenberghe W, Swinnen S, Nieuwboer A. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):567–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640958>
 133. Li W, Liu J, Skidmore F, Liu Y, Tian J, Li K. White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson disease with depression: A diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1861–1866
 134. Lou Y, Huang P, Li D, Cen Z, Wang B, Gao J, et al. Altered brain network centrality in depressed Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180026>
 135. Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K. Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology.* 2015;84(21):2116–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/259259853>
 136. Aquino D, Contarino V, Albanese A, Minati L, Farina L, Grisoli M, et al. Substantia nigra in Parkinson's disease: a multimodal MRI comparison between early and advanced stages of the disease. *Neurol Sci.* 2014;35(5):753–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24337946>
 137. Bodden ME, Dodel R, Kalbe E. Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. *Mov Disord.* 2009/11/13 ed. 2010;25(1):13–27.
 138. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006/11/02 ed. 2006;21(12):2042–51.

- 139.Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiol Aging*. United States; 2003. p. 197–211.
- 140.Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004/09/01 ed. 2004;318(1):121–34.
- 141.Choe IH, Yeo S, Chung KC, Kim SH, Lim S. Decreased and increased cerebral regional homogeneity in early Parkinson's disease. In: *Brain Res*. Netherlands: 2013 Elsevier B.V; 2013. p. 230–7.
- 142.Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(9): 857–64.
- 143.Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*. 1994/03/01 ed. 1994;18(2):192–205.
- 144.Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. In: *Neurodegeneration*. England; 1995. p. 93–7.
- 145.Du G, Lewis MM, Sen S, Wang J, Shaffer ML, Styner M, et al. Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(13):1636–43.
- 146.Dunning CJ, George S, Brundin P. What's to like about the prion-like hypothesis for the spreading of aggregated alpha-synuclein in Parkinson disease? *Prion*. 2013;7(1):92–7.
- 147.Esposito F, Tessitore A, Giordano A, De Micco R, Paccone A, Conforti R, et al. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain*. 2013;136(Pt 3):710–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423673>
- 148.Festini SB, Bernard JA, Kwak Y, Peltier S, Bohnen NI, Müller MLTM, et al. Altered cerebellar connectivity in Parkinson's patients ON and OFF L-DOPA medication. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:214. Available from: <http://www.->

pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4405615&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

- 149.Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(20): 11050–5.
- 150.Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage*. 2011;54(1):313–27.
- 151.Ghasemi M, Mahloojifar A. Disorganization of Equilibrium Directional Interactions in the Brain Motor Network of Parkinson's disease: New Insight of Resting State Analysis Using Granger Causality and Graphical Approach. *J Med Signals Sens*. 2013;3(2):69–78.
- 152.Giove F, Gili T, Iacovella V, Macaluso E, Maraviglia B. Images-based suppression of unwanted global signals in resting-state functional connectivity studies. In: *Magn Reson Imaging*. Netherlands; 2009. p. 1058–64.
- 153.Hacker CD, Perlmuter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3699–711.
- 154.Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2002/01/05 ed. 2001;57(10 Suppl 3):S11–26.
- 155.Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344392>
- 156.Madhyastha TM, Askren MK, Boord P, Zhang J, Leverenz JB, Grabowski TJ. Cerebral perfusion and cortical thickness indicate cortical involvement in mild Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25759166>
- 157.Seidler R, Erdeniz B, Koppelmans V, Hirsiger S, Merillat S, Jancke L. Associations between age, motor function, and resting state sensorimotor

network connectivity in healthy older adults. *Neuroimage*. 2015;108:47–59.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514517>

158. Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136(Pt 3):696–709. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/content/136/3/696>

ANEXOS

Anexo I



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 16/08/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 647/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0502.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO MULTIMODAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Anelyssa Cysne Frota D'Abreu

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 08/07/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/08/11 (O formulário encontra-se no site acima).

II - OBJETIVOS

Caracterizar alterações estruturais através de múltiplas técnicas de neuroimagem de pacientes com Doença de Parkinson (DP) em diferentes estágios da doença. Correlacionar condições clínicas com a neuroimagem, levando-se em conta tempo de doença, gravidade de sintomas clínicos, tempo de exposição à levodopoterapia, presença de complicações motoras e sinais cognitivos.

III - SUMÁRIO

A Doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa, progressiva e incurável, caracterizada por sinais motores. Esforços têm sido feitos no sentido de identificar marcadores de fase pré-clínicas e iniciais da doença e possivelmente estabelecer tratamentos modificadores da doença, assim como um melhor entendimento das fases mais avançadas da doença. A heterogeneidade clínica característica da DP também tem sido estudada para se estabelecer quais semelhanças ou diferentes são os subgrupos existentes e quais impactos estas diferenças trazem no tratamento, desenvolvimento de complicações motoras e prognóstico geral. Estudos de neuroimagem têm se mostrado extremamente importantes no melhor conhecimento da DP, em especial na diferenciação de padrões de alteração cerebral em pacientes com formas de apresentação clínicas diferentes, na identificação de pacientes em fases pré-clínicas, no diagnóstico diferencial de outras formas de parkinsonismo, e na avaliação da progressão da doença. O objetivo é estudar um grande grupo de pacientes com DP, em seguimento regular no serviço do HC, em seguimento regular, de forma sistemática do ponto de vista clínico, e de neuroimagem, e correlacionar estes achados, a fim de melhor caracterizar o padrão patológico dos diferentes tipos clínicos da DP, em diferentes fases de progressão da doença.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

PHONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de julho de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

Anexo II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: DTI e Ressonância Magnética Funcional em estado de repouso em Doença de Parkinson

Investigador principal: Rachel Paes Guimarães

Orientador: Dr. Fernando Cendes

Co-Orientador: Dra. Anelyssa D'Abreu

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com doença de Parkinson. O objetivo geral do estudo é o de avaliar as alterações que ocorrem no cérebro dos pacientes que apresentam esta doença. A avaliação das imagens pode levar a um melhor conhecimento sobre a doença de Parkinson e pode no futuro levar a uma melhora no tratamento. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores. Podendo assim ser utilizadas para outros fins de pesquisa sobre a doença de Parkinson, desde que este novo projeto tenha aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da FCM-Unicamp. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

Os objetivos principais deste estudo são:

- Identificar alterações na ressonância magnética que possam ajudar a entender melhor as causas da doença de Parkinson.
- Entender como as alterações de neuroimagem refletem os diferentes sintomas apresentados pelos pacientes

Este estudo envolve a realização de:

- Avaliação clínica, com revisão da história clínica, e exame neurológico detalhado
- Realização de ressonância magnética: é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre os tecidos. Essas imagens também poderão produzir informações que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico e ressonância magnética. Hospitalização não será necessária.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do aparelho de ressonância magnética possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso; por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou com ansiedade por permanecer em local fechado. O procedimento pode durar entre 45 a 60 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com doença de Parkinson, possibilitando um melhor diagnóstico e futuramente um tratamento mais adequado. Os resultados de meus exames ficarão à disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado a ressonância magnética é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapas-ouvidos para me deixar mais confortável. Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (imã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro

das condições utilizadas atualmente. É muito importante informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc.), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético. Caso eu não consiga permanecer dentro da máquina de ressonância pelo tempo necessário, ou não tolere o barulho, e mesmo assim eu deseje participar do estudo, eu posso optar por ser sedado com medicação. Eu entendo que um médico permanecerá na sala de controle junto ao técnico durante todo o exame, e que minha respiração, meus batimentos cardíacos e a quantidade de oxigênio no meu sangue serão constantemente monitorizados. O risco de sedação é pequeno, mas pode envolver diminuição da quantidade de oxigênio no organismo e parada respiratória. Caso isso ocorra, háambu na sala de ressonância para ventilação e eu serei imediatamente transferido para o pronto socorro. Após a ressonância eu somente serei liberado para casa após avaliação médica.

SIGILO

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Eu entendo que posso pedir informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Rachel Guimarães (19) 3521-9217, estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-8936. Eu receberei uma cópia deste documento para ser arquivado e consultado em caso de dúvidas.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP.

ACEITAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Eu confirmo que o(a) Dr(a). _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens que venham desse projeto de pesquisa. Eu concordo com a realização da coleta de sangue e da ressonância magnética. Eu afirmo que li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

Anexo III: UPDRS

SUBESCALA I: Estado Mental, Comportamento. Humor

1. Comprometimento Intelectual

0 = Nenhum

1 = Leve: Esquecimento, com lembrança parcial dos eventos; sem outras dificuldades

2 = Perda moderada da memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve dificuldade para realizar funções domésticas, com necessidade de auxílio ocasional.

3 = Perda acentuada da memória, com desorientação temporo-espacial. Comprometimento sério para resolver problemas

4 = Perda acentuada da memória, só conservando a auto-orientação. Incapaz de julgar e de resolver problemas. Requer muita ajuda com seus cuidados pessoais, não podendo ser deixado sozinho.

2 Distúrbios do pensamento

0 = Nenhum

1 = Sonhos vívidos

2 = Alucinações “benignas”, estando a crítica preservada

3 = Alucinações ou delírios raros a frequentes, sem crítica, podendo interferir com as atividades diárias

4 = Alucinações, delírios ou psicose persistente, não tem capacidade de cuidar de si próprio.

3 - Depressão

0 = Ausente

1 = Períodos de tristeza ou culpa maiores que o normal, nunca se estendendo por dias ou semanas

2 = Depressão prolongada (1 semana ou mais)

3 = Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos (insônia, anorexia, perda de peso,)

4 = Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos e ideias suicidas

4. Motivação e iniciativa

0 = Normal

1 = Menos assertivo que o normal; mais passivo

2 = Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades não rotineiras

3 = Perda de iniciativa ou interesse nas atividades rotineiras

4 = Perda total da motivação

SUBESCALA II – Atividades da Vida Diária (“ON” e “OFF”)

5- Fala

0 = Normal

1 = Levemente comprometida, ainda sem dificuldades de ser entendido

2 = Moderadamente afetada; algumas vezes é solicitado a repetir frases

3 = Intensamente afetada; frequentemente precisa repetir o que falou

4 = Fala ininteligível na maior parte do tempo

6 - Salivação

0 = Normal

1 = Leve excesso de saliva, às vezes escorre da boca à noite ao deitar

2 = Excesso moderado de saliva; pode escorrer um pouco durante o dia

3 = Excesso de saliva evidente, escorre da boca

4 = Escorrimento constante; usa lenço com frequência

7 - Deglutição

0 = Normal

1 = Raros engasgos

2 = Engasgos ocasionais

3 = Há necessidade de comida pastosa

4 = Necessitam sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia

8- Escrita a mão

0 = Normal

1 = Discretamente pequena ou lenta

2 = Moderadamente pequena ou lenta; todas as palavras são legíveis

3 = Intensamente afetada; nem todas as palavras são legíveis

4 = A maioria das palavras não são legíveis

9- Cortando Alimentos e Segurando Utensílios

0 = Normal

1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessária

2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, apesar de lento e desajeitado; alguma ajuda é necessária

3 = Os alimentos devem ser cortados por alguém; entretanto pode se alimentar sozinho

4 = Necessita ser alimentado

10- Vestir

0 = Normal

- 1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda
- 2 = Necessita de ajuda ocasionalmente para abotoar e colocar os braços nas mangas
- 3 = Necessita de ajuda considerável, mas pode fazer coisas sozinho
- 4 = Precisa de ajuda

11- Higiene

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda
- 2 = Precisa de ajuda no chuveiro ou no banho: muito lento nos cuidados de higiene
- 3 = Precisa de ajuda para se lavar, escovar os dentes pentear e ir ao banheiro
- 4 = Precisa de cateter de Foley ou outras ajudas mecânicas

12- Deitar e Ajustar as Roupas de Cama

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessário
- 2 = Pode deitar sozinho e ajustar os lençóis, mas com grande dificuldade
- 3 = Pode iniciar, mas não consegue deitar ou ajustar os lençóis sozinho
- 4 = Necessita de ajuda

13- Queda

- 0 = Normal
- 1 = Quedas raras
- 2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez ao dia
- 3 = Quedas em média de uma vez ao dia
- 4 = Quedas em média de mais de uma vez ao dia

14- Paradas ao andar

- 0 = Nenhuma
- 1 = Raras paradas ao andar; pode iniciar hesitações
- 2 = Paradas ocasionais ao andar
- 3 = Paradas frequentes; quedas ocasionais devido as paradas
- 4 = Quedas frequentes devido às paradas

15- Andar

- 0 = Nenhuma
- 1 = discreta dificuldade; pode não balançar os braços ou tende a arrasta os pés
- 2 = Dificuldade moderada, pode requerer pequena ou nenhuma ajuda
- 3 = Intenso distúrbio ao andar; necessita de ajuda
- 4 = Não consegue andar, mesmo com ajuda

16- Tremor

- 0 = Ausente
- 1 = Discreto ou nenhum; não incomoda o paciente
- 2 = Moderado; incomoda o paciente
- 3 = Intenso; interfere com muitas atividades
- 4 = Marcante; interfere com maioria das atividades

17- Queixas Sensoriais Relacionadas ao Parkinson

- 0 = Ausentes
- 1 = Ocasionalmente apresenta torpor formigamento e dor leve
- 2 = Frequentemente tem torpor, formigamento e dor; sem incomodar
- 3 = Sensações frequentes de dor
- 4 = Dores atormentantes

SUBESCALA III

18- Fala

- 0 = Normal
- 1 = Discreta perda de expressão, dicção e/ou volume
- 2 = Monótono, arrastado, mas é entendido; ligeiramente prejudicado
- 3 = Intensamente alterado; difícil de entender
- 4 = Sem possibilidade de ser entendido

19- Expressão Facial

0 = Normal

1 = Leve hipomímia; pode ser normal “face de pôquer”

2 = Leve, mas definitivamente há diminuição da expressão facial

3 = Hipomímia moderada; lábios separados algum tempo

4 = Face com máscara ou fixa; intensa ou total perda da expressão facial

20= Tremor em Repouso

0 = Ausente

1 = Leve ou infrequente

2 = Amplitude moderada e persistente, ou moderada amplitude e intermitente

3 = Amplitude moderada e presente na maioria do tempo

4 = Marcante amplitude e presente na maior parte do tempo

21- Tremor das mãos de Ação ou Postura

0 = Ausente

1 = Leve; presente em ação

2 = Amplitude moderada, presente na ação

3 = Amplitude moderada; presente na postura fixa, bem como na ação

4 = Grande amplitude; interfere com a alimentação

22- Rigidez (avaliada nos movimentos passivos, nas grandes articulações com paciente sentado e relaxado)

0 = Ausente

1 = Leve ou visível apenas quando ativada pelo espelho ou outros movimentos

2 = Leve ou moderada

3 = Intensa, mas em média a maioria dos movimentos são possíveis

4 = Intensa; maioria dos movimentos é difícil

23- Toque de dedos

0 = Normal

1 = Ligeiramente devagar e/ou redução de amplitude

2= Moderadamente afetada; limitado e cansativo, pode interromper o movimento

3 = Intensamente alterado; hesita frequentemente em iniciar os movimentos ou pode deter os movimentos em andamento

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

24- Movimentos com as mãos (abrir e fechar as mãos rapidamente e sucessivamente, com a maior amplitude possível, cada mão em separado)

0 = Normal

1 = Ligeiramente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetado, limitado e cansativo, pode descansar durante movimento

3 = Intensamente afetado; hesitação frequente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

25= Movimentos rápidos alternando as mãos (movimentos de supinação e pronação com as mãos, verticalmente ou horizontalmente; com a máxima amplitude possível, com as duas mãos simultaneamente.)

0 = Normal

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper o movimento

3= Intensamente afetado; hesita frequentemente em iniciar os movimentos ou pode deter os movimentos em andamento

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

26- Agilidade com as pernas (o paciente levanta a perna do chão em sucessões rápidas, levantando totalmente a perna; amplitude deve ser de 3 polegadas)

0 = Normal

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude

2= Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper durante o movimento

3= Intensamente afetado; hesita frequentemente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos

4 = Difícilmente podem fazer o requerido

27- Levantando da cadeira (paciente levantará da cadeira de madeira ou aço com os braços cruzados no tórax).

0 = Normal

1 = Devagar, ou precisa de mais uma tentativa para conseguir

2 = Puxa a si próprio pelos braços da cadeira

- 3 = Tende a cair de costas e tem que tentar mais de uma vez para conseguir, mas consegue sem ajuda
 4 = Incapacitado de conseguir sem ajuda

28- Postura

- 0 = Ereta normal
 1 Não totalmente ereta, ligeiramente inclinada; pode ser normal para pessoa idosa
 2 = Postura ligeiramente inclinada, anormal; pode tender para um lado
 3 Intensamente inclinada com cifose; pode tender moderadamente para um dos lados
 4 = Flexão marcante, com extrema anormalidade postura

29- Passo

- 0 = Normal
 1 Anda devagar; pode arrastar os pés, com pequenos passos, mas sem propulsão e sem pressa
 2 Anda com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode ter alguma pressa, passos curtos ou propulsão
 3 = Alterações intensas no passo, necessita de ajuda
 4 = Não consegue andar de maneira alguma, mesmo com ajuda

30-Estabilidade postural (resposta para súbito deslocamento produzido com puxão nos ombros enquanto o paciente esta ereto, com os olhos abertos e pernas ligeiramente separadas, o paciente é preparado)

- 0 = Normal
 1 = Retropulsão, mas recupera sem ajuda
 2 = Ausência de resposta postural; pode cair se não amparado pelo examinador
 3 = Muito instável; tende a perder o equilíbrio espontaneamente
 4 = Impossibilitado se manter de pé sem ajuda

31= Bradicinesia corporal e hipocinesia (combinação lenta, hesitante, redução do balanço diminuído dos braços, pequena amplitude e pobreza dos movimentos em geral).

- 0 = Nenhuma
 1=Mínima lentidão, dando aos movimentos a lentidão característica; pode ser normal para algumas pessoas; amplitude pode estar reduzidas
 2=Leve grau de lentidão e pobreza dos movimentos que são definidos como anormais; alternativamente alguma redução de amplitude
 3 = Moderadamente lento; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos
 4 = Lentidão marcante; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos

SUBESCALA IV Complicações do tratamento**A - Discinesias**

32- Duração: Qual a proporção do dia acordado no qual as discinesias estão presentes?

- 0= Nenhuma
- 1= 1-25% do dia
- 2= 26-50% do dia
- 3= 51-75% do dia
- 4= 76-100% do dia

33- Quão debilitantes são as discinesias?

(histórico: pode ser alterada no exame do consultório).

- 0 = Não disabilitantes
- 1 = Levemente disabilitantes
- 2 = Moderadamente disabilitantes
- 3 = Intensamente disabilitantes
- 4 = Completamente disabilitantes

34- Discinesias dolorosa: Quão dolorosas são as discinesias?

- 0 = Sem dor
- 1 = Levemente
- 2 = Moderadamente
- 3 = Intensamente
- 4 = Marcante

35- Presença de distonia matinal (histórico).

- 0 = Não
- 1 = Sim

B - Flutuações clínicas

36- Há algum período “off” previsível no prazo após a dose do medicamento? 0 = Não 1 = Sim

37- Há algum período “off” não previsível no prazo após a dose do medicamento? 0 = Não 1 = Sim

38- Algum período “off” aparece subitamente (ex. Dentro de poucos segundos) ? 0 = Não 1 = Sim

39- Qual a proporção dos períodos “off” quando acordado, em média?

- 0 = Nenhuma
- 1 = 1-25% do dia
- 2 = 26-50% do dia
- 3 = 51-75% do dia
- 4 = 56-100% do dia

SUBESCALA V Estágios Modificados de HOEHN e YAHR

Estagio 0 = Sem sinais de doença

Estagio 1 = Doença unilateral

Estagio 1,5 = Envolvimento axial e unilateral

Estagio 2 = Doença bilateral sem alterações do balanço

Estagio 2,5 = Doença leve bilateral com recuperação nos testes

Estagio 3 = Doença leve e moderada bilateral; alguma instabilidade postural; independência física

Estagio 4 = Incapacidade grave; ainda capaz de andar e levantar sem ajuda

Estagio 5 = Cadeira de rodas a menos que ajudado

ESCALA DE SCHWAB & ENGLAND PARA ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

100% Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades sem lentidão ou dificuldade.

90% Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades com algum grau de lentidão e dificuldade. Pode levar o dobro do tempo para realizar as atividades. Começa a aperceber as dificuldades

80% Completamente independente na maior parte das atividades. Leva o dobro do tempo. Ciente das dificuldades e da lentidão.

70% Não completamente independente. Mais dificuldades em algumas tarefas. Pode levar de 3 a 4 vezes do tempo habitual. Pode perder a maior parte do dia nas atividades da vida diária.

60% Algum grau de independência. Ainda pode fazer a maior parte das atividades, mas excessivamente lento e com muito esforço. Algumas tarefas são impossíveis.

50% Maior grau de dependência. Dificuldade em todas as tarefas.

40% Muito dependente. Pode fazer suas atividades; poucas sem auxílio.

30% Com esforço, e de vez em quando, consegue fazer algumas atividades. Necessita de muito auxílio.

20% Nada consegue sem auxílio. Pode necessitar pouco auxílio em algumas atividades. Seriamente inválido.

10% Totalmente dependente. Completamente inválido

0% Não mantém funções vegetativas como, deglutir, controle vesical e intestinal. Confinado na cama.

ESCALA COGNITIVA (SCOPA – Cog)Estado do paciente no momento da avaliação: **ON OFF****Memória e Aprendizagem****1. Recordação verbal:**

Nº de respostas corretas	PONTUAÇÃO (marcar com círculo)
10	5
8 – 9	4
6 – 7	3
5	2
4	1
≤ 3	0

Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabine	
Pau	
Bilhete	
Gramma	
Motor	
Soma	

2.

Instrução ao paciente: “Leia em voz alta as 10 seguintes palavras que vou lhe mostrar. Tente memorizar todas que puder. Quando acabar de lê-las, eu pedirei que me diga todas as palavras que você lembrar. A ordem das palavras não é importante”.

2. Dígitos inversos

Instrução ao paciente: “Vou ler uma série de números. Quando terminar gostaria que você os repetisse em ordem inversa. Por exemplo, se digo 2-7-3, você deve dizer... (pau-
sa) 3-7-2. Entendeu?”.

Pontuação...../ 5

Em ordem inversa:

<i>Tentativa 1</i>	Resposta correta	<i>Tentativa 2</i>	Resposta correta	Pontuação
2-4	(4-2)	5-8	(8-5)	= 1
6-2-9	(9-2-6)	4-1-5	(5-1-4)	= 2
3-2-7-9	(9-7-2-3)	4-9-6-8	(8-6-9-4)	= 3
1-5-2-8-6	(6-8-2-5-1)	6-1-8-4-3	(3-4-8-1-6)	= 4
5-3-9-4-1-8	(8-1-4-9-3-5)	7-2-4-8-5-6	(6-5-8-4-2-7)	= 5
8-1-2-9-3-6-5	(5-6-3-9-2-1-8)	4-7-3-9-1-2-8	(8-2-1-9-3-7-4)	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	(8-5-2-6-7-3-4-9)	7-2-8-1-9-6-5-3	(3-5-6-9-1-8-2-7)	= 7

Atenção

3. Indicar os quadrados

Instrução ao paciente: “Gostaria que você fizesse exatamente o que faço. Você deve tocar os quadrados, na mesma ordem, quando eu terminar”.



1



2



3



4

- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Pontuação...../ 5

4. Contar de 30 até 0, de 3 em 3.

Instrução ao paciente: “Você deve diminuir de 3 em 3, começando por 30 e terminando em 0.

30 – 27 – 24 – 21 – 18 – 15 – 12 – 9 – 6 – 3 – 0

Pontuação: 0 erros = 2; 1 erro = 1; ≥ 2 erros = 0

Pontuação...../ 2

5. Dizer os meses do ano em ordem inversa

Instrução ao paciente: “Gostaria que você dissesse os meses do ano de trás para frente, começando pelo último mês. Tente não se esquecer de nenhum”.

Dezembro – Novembro – Outubro – Setembro – Agosto – Julho – Junho – Maio –
Abril – Março – Fevereiro – Janeiro

Pontuação: 0 erros = 2; 1 erro = 1; ≥ 2 erros = 0

Pontuação...../ 2

Funções executivas

6. Punho-lado-palma

- Nota:
1. O PUNHO com o dedo polegar para baixo
 2. O LADO com os dedos estendidos e o polegar para baixo
 3. A PALMA com os dedos estendidos.

Pontuação: 10 corretas = 3; 9 corretas = 2; 8 corretas = 1; ≤ 7 corretas = 0

Pontuação...../ 3

7. Fluência semântica

Animais.....

.....

.....

Pontuação (Animais): ≥ 25 corretas = 6; 20-24 corretas = 5; 15-19 corretas = 4; 10-14 corretas = 3; 5-9 corretas = 2; 1-4 corretas = 1; 0 corretas = 0

Pontuação...../ 6

8. Dados

Situação 1: SIM = PAR; NÃO = IMPAR

Instrução “Diga SIM quando você veja um dado com um número par, e diga NÃO quando seja ímpar.”

Situação 2: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR

Instruções: “Preste atenção neste dado (passe a página). Diga SIM quando o número do dado apresentado for maior que o anterior e diga NÃO quando o número do dado for menor que o anterior”.

Nº do dado	Resposta correta	Pontos (0/1)
4	-	-
2	Não	
1	Não	
5	Sim	
3	Não	

2	Não	<input type="text"/>
5	Sim	<input type="text"/>
4	Não	<input type="text"/>
5	Sim	<input type="text"/>
6	Sim	<input type="text"/>
5	Não	<input type="text"/>
SOMA:		<input type="text"/>

Pontuação: 10 corretas = 3; 9 corretas = 2; 8 corretas = 1; ≤ 7 corretas = 0

Pontuação...../ 3

Função visuoespacial

9. Composição de figuras

Instruções: “Abaixo, vou lhe mostrar uma série de padrões e uma figura completa à esquerda da página. Unindo-se dois ou três consegue-se uma figura idêntica à mostrada. Você deve decidir quais padrões unir para conseguir a figura. Faremos primeiro uns exemplos”.

1. (1,4)
2. (2,3)
3. (2,5)
4. (1,3,5)
5. (2,3)

Pontuação...../ 5

Memória

10. Recordação tardia

Instrução: “Me diga todas as palavras que se recorde dentre as 10 que você aprendeu no princípio do teste”.

Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabine	
Pau	
Bilhete	
Gramma	
Motor	
SOMA	

Nº de respostas corretas	PONTUAÇÃO (marcar com círculo)
10	5
8 – 9	4
6 – 7	3
5	2
4	1
≤ 3	0

NOME:

HC:

TELEFONE:

DATA:

ESCALA DA AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS NÃO-MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON (NMS SCALE)

Os sintomas avaliados se referem ao último mês. Cada sintoma se pontua da seguinte forma:

Gravidade:

0=Nenhum;

1=Leve (sintomas presentes, mas que causam leve mal-estar ou pouca alteração ao paciente);

2=Moderado (algum mal-estar ou alteração);

3 = Grave (causa importante de mal-estar ou alteração ao paciente).

1=Raramente (< 1 / Semana);

2=Ocasional (1 / Semana);

3=Freqüente (várias vezes por semana);

4=Muito Freqüente (diariamente ou todo o tempo).

A pontuação de cada domínio se obtém somando o resultado do produto gravidade x frequência dos itens que os compõem. Não são incluídas respostas sim/não no cálculo final da pontuação gravidade x frequência (o texto entre parênteses nas perguntas da escala servem como ajuda).

Domínio 1: Sistema cardiovascular, inclui quedas

1. O paciente tem sensação de cabeça leve, tontura ou fraqueza ao ficar de pé a partir da posição sentada ou deitada?
2. O paciente cai por desmaio ou perda de consciência?

PONTUAÇÃO:

Domínio 2: Sono / Fadiga

3. O paciente cochila ou pega no sono involuntariamente durante as atividades diárias? (por exemplo durante uma conversa, as refeições, assistindo televisão ou lendo).
4. A fadiga (cansaço) ou falta de energia (diferente de lentidão) limita as atividades diárias do paciente?
5. O paciente tem dificuldades de iniciar o sono ou permanecer dormindo?
6. O paciente apresenta necessidade de movimentar as pernas ou inquietação nas pernas que é aliviada quando ele/ela as movimenta enquanto está sentado (a) ou deitado (a) sem atividade?

PONTUAÇÃO:

Domínio 3: Humor / Cognição

7. O paciente tem perdido o interesse no que está em sua volta?
8. O paciente tem perdido o interesse em fazer as coisas ou lhe falta motivação para iniciar novas atividades?
9. O paciente sente-se nervoso, preocupado ou assustado sem razão aparente?
10. O paciente aparenta estar triste ou deprimido ou ele (a) relatou estes sentimentos?
11. O paciente tem um humor indiferente sem os altos e baixos normais?
12. O paciente tem dificuldade em ter prazer nas suas atividades habituais ou relata que não são prazerosas?

PONTUAÇÃO:

Domínio 4: Problemas da percepção / alucinações

13. O paciente informa que vê coisas que não estão presentes?
14. O paciente acredita em coisas que não são verdadeiras? (por exemplo, ser ameaçado, roubado ou traído)?
15. O paciente apresenta visão dupla? (2 objetos separados realmente e não visão turva).

PONTUAÇÃO:

Domínio 5: Atenção / Memória

16. O paciente tem problemas em manter a concentração durante suas atividades? (por exemplo, ler ou manter uma conversa)
17. O paciente esquece coisas que ele (a) ouviu há pouco ou eventos que ocorreram nos últimos dias?
18. O paciente esquece de fazer coisas? (por exemplo, tomar os remédios ou desligar os aparelhos domésticos)

PONTUAÇÃO:**Domínio 6: Trato gastrointestinal**

19. O paciente baba durante o dia?
20. O paciente tem dificuldades para engolir?
21. O paciente tem constipação intestinal? (evacuar menos que três vezes por semana)

PONTUAÇÃO:**Domínio 7: Sistema urinário**

22. O paciente tem dificuldade em segurar a urina? (Urgência)
23. O paciente precisa esvaziar a bexiga em até duas horas desde a última micção? (Frequência)
24. O paciente necessita levantar habitualmente à noite para urinar? (Noctúria)

PONTUAÇÃO:**Domínio 8: Função Sexual**

25. O paciente tem alteração do interesse pelo sexo? (muito aumentado ou diminuído, por favor, sublinhe)
26. O paciente tem problemas para manter as relações sexuais?

PONTUAÇÃO:**Domínio 9: Miscelânea**

27. O paciente sofre de dor não explicada por outras doenças conhecidas? (está relacionada ao uso de fármacos e aliviada pelas medicações antiparkinsonianas)?
28. O paciente relata mudança no sentido do paladar ou olfação?
29. O paciente relata mudança recente no seu peso? (sem relação com dieta)
30. O paciente apresenta muita sudorese? (não relacionada ao tempo quente)

PONTUAÇÃO:**PONTUAÇÃO FINAL:**

SCOPA- Complicações Psiquiátricas (SCOPA-CP)

As perguntas propostas são utilizadas para abordar as complicações psiquiátricas, perguntar mais detalhes ou mostrar exemplos para determinar se o problema está presente ou não, e, se estiver, até a que ponto. *Os seguintes sintomas podem ser devidos aos efeitos secundários da medicação antiparkinsoniana. Durante o mês passado, apresentou algum dos seguintes sintomas?* (perguntar ao paciente e ao cuidador)

1. Alucinações

Você percebeu (viu, ouviu, sentiu, sentiu cheiro) coisas que sabia não existir ou que outras pessoas não percebiam? Quando as percebeu você se deu conta que não eram reais? Você reagiu às vezes de acordo com estes fenômenos (por exemplo, tentando tocar coisas que não existiam)? Estes fenômenos assustaram-lhe? Você ficou agitado ou agressivo quando notou estes fenômenos ou quando alguém tentou convencê-lo de que não eram reais? Para o cuidador: Você tem impressão de que o paciente percebeu fenômenos que não eram reais? Por exemplo, falava com pessoas que não estavam presentes? O paciente sabia que não era real ou foi possível convencê-lo de que não era real? Ao perceber estes fenômenos, o paciente se agitava ou ficava agressivo?

0. ausente

1. leve; com introspecção ("insight") conservado; as alucinações não são ameaçadoras
2. moderada; com "insight" parcial; pode ser convencido; as alucinações podem ser ameaçadoras
3. graves; sem "insight"; não pode ser convencido; as alucinações podem estar associadas com grande carga emocional, agitação, agressão

2. Ilusões e identificação errônea de pessoas

Você percebeu (viu ou ouviu) coisas de maneira diferente do que eram na realidade? (por exemplo, uma pessoa em lugar de uma árvore, um bicho em lugar de um miolo de pão? Quando as percebeu, se deu conta de que não eram reais? Você reagiu alguma vez de acordo com estes fenômenos? (por exemplo, tentando tocá-los). Estes fenômenos lhe assustaram? Você ficou agitado ou agressivo quando notou estes fenômenos ou quando alguém tentou convencê-lo de que não eram reais? Para o cuidador: Você tem a impressão de que o paciente percebeu fenômenos de forma diferente, por exemplo, cumprimentou uma árvore ou pegou um miolo de pão dizendo que era um inseto? O paciente sabia que não era real ou você pôde convencê-lo de que não era real? O paciente ficou agitado ou agressivo quando percebeu estes fenômenos?

0. ausente

1. leve; com introspecção ("insight") conservado; as ilusões não são ameaçadoras
2. moderada; com "insight" parcial; pode ser convencido; as ilusões podem ser ameaçadoras
3. graves; sem "insight"; não pode ser convencido; as alucinações podem estar associadas com grande carga emocional, agitação, agressão

3. Ideação paranoide (perseguição e/ou ciúmes)

Você tem estado mais desconfiado ou ciumento do que o habitual? (por exemplo, esteve convencido que as pessoas tinham más intenções contra você, ou que estavam lhe roubando). Você acusou equivocadamente outras pessoas? Estes pensamentos lhe deixaram mais tenso ou agressivo? Para o cuidador: Você tem a impressão de que o paciente teve ideias que não eram verdade, por exemplo, acusou-lhe de infidelidade? Você pôde convencê-lo que tais ideias eram falsas? O paciente ficou agressivo ou negou-se a cooperar devido a estas ideias?

0. ausente

1. leve; associado à desconfiança
2. moderada; associada à tensão ou excitação
3. grave; com acusações às pessoas, agressão e/ou falta de cooperação (por exemplo, negar-se a comer ou tomar a medicação)

4. Transtornos do sono

Você tem sonhado mais do que o habitual? Recorda-se de sonhos vívidos ou desagradáveis?

Alguém lhe disse que se mexia, falava ou gritava enquanto dormia? Quando você acordou teve a consciência de que havia sonhado? Estava assustado, agitado ou confuso? Para o cuidador: Você notou que o paciente estivesse sonhando? Ele se mexia, falava ou gritava enquanto dormia? Ele estava assustado, agitado ou confuso quando acordou?

0. ausentes

1. leves; sonhos vívidos, inquietação durante o sono (se mexe ou fala enquanto dormindo.

Pode associar-se com ansiedade

2. moderados; associados com sensação de perigo

3. graves; associados a agitação e confusão

5. Confusão: (atenção, memória, orientação temporal, espacial ou pessoal alteradas, ou linguagem incoerente)

Você tem sido capaz de pensar tão claramente como costumava fazê-lo? Você tem sido capaz de concentrar-se? (em um livro ou em uma conversa) Como tem estado sua memória? (tem esquecido o que fez recentemente?) Como tem estado em relação à orientação? (sabia sempre onde estava aonde devia ir, sabia o dia e o mês e se era de manhã ou de tarde; sabia sempre quem eram as pessoas conhecidas? Você tem sido coerente na sua linguagem? (alguma vez teve que parar de falar por que não conseguia centrar no assunto ou o mudava de forma ilógica?) Para o cuidador: Você tem a impressão de que o paciente tem tido problemas de concentração, memória, orientação ou linguagem?

0. ausente

1. leve; leve alteração da consciência do entorno ou da atenção, pode ter alguns problemas de memória, orientação ou linguagem incoerente

2. moderada; considerável alteração da consciência do entorno; alteração da atenção; pode ter consideráveis problemas de memória, orientação ou linguagem incoerente

3. grave; não é consciente do entorno. é incapaz de centrar, manter ou mudar adequadamente a atenção; pode ter problemas graves de memória, orientação ou linguagem incoerente

6. Preocupação sexual

Você tem sonhado ou pensado mais sobre sexo ou teve aumentado seu impulso sexual? Você tem ficado aborrecido ou agressivo quando não tem seus desejos satisfeitos? Para o cuidador: Você tem a impressão de que o paciente tem sua mente mais ocupada por pensamentos sexuais ou que seu impulso sexual aumentou? O paciente tem ficado aborrecido ou agressivo quando não tem seus desejos satisfeitos?

0. ausente

1. leve; aumento de pensamentos ou sonhos relacionados com sexo

2. moderada; aumento da demanda pela atividade sexual

3. grave; impulsividade sexual violenta

7. Conduta compulsiva (compras/jogos)

Sua mente está mais ocupada por desejos de comprar ou jogar? Você tem passado mais tempo ou gastado mais dinheiro comprando ou jogando? Tem sido difícil controlar seus pensamentos ou conduta? Esta conduta tem-lhe gerado problemas econômicos ou em sua vida diária? Para o cuidador: Você tem a impressão de que o paciente tem pensado mais em comprar ou jogar? Ele tem passado mais tempo ou gastado mais dinheiro comprando ou jogando? Tem sido difícil para o paciente controlar seus pensamentos ou conduta? Esta conduta tem gerado problemas econômicos ou na vida diária do paciente?

0. ausente

1. leve; discreto aumento de pensamentos o do tempo dedicado a compras ou jogo; existe algum controle sobre o pensamento e conduta; não provoca problemas econômicos

2. moderada; aumento do tempo ou do dinheiro dedicado a compras ou jogo dificuldades para controlar-se; transtorna a vida diária

3. grave; dedicação extrema do tempo e dinheiro a compras ou jogo que provoca problemas econômicos; incontrolável; problemas graves na vida diária.

7 B. Outras condutas compulsivas (Não pontua na escala original. Pontuar SOMENTE se o item 7 for igual a zero).

No último mês, sua mente tem estado mais ocupada ou tem passado mais tempo pensando

em outras condutas? Por exemplo, comer (compulsão por comida) / beber / passatempos (dedicação exagerada a um entretenimento aparte de sua ocupação habitual) / "punding" (condutas rituais, atividades repetitivas e sem propósito tais como organizar e reorganizar objetos ou desmontá-los sem ser capaz de completar a tarefa) / outras: _____

0. ausente

1. leve; aumento discreto de pensamentos ou do tempo que dedica a esta conduta; algum controle sobre pensamentos e condutas, não provoca problemas econômicos

2. moderada; aumento do tempo e do dinheiro dedicados a esta conduta, difícil de resistir, altera a vida diária

3. grave; muito tempo ou dinheiro dedicados a esta conduta / problemas econômicos; incontrolável; problemas graves na vida diária

Anexo III

Tabela 1

ID paciente	HC	Idade	Sexo de Início	DATA EM	T de DP	UFQIS	Parte 2	Grupos	H e V	Divisão	SCORA	SCHWAB	NMI	SC-CP	T estudo	uso LD	tempo de LD	forma DN	HAS	Coletador	Diabete	
Claudio Bragato	8712208	65	M	06/06/2011	10	17	11	1	1	1	1	21	90%	28	2	14	3	12	1	24/07/1995	0	0
Marlene Lopes Ferreira	2133004-1	76	M	02/06/2012	10	6	9	1	1	1	1	22	100%	12	1	6	2,5	1	1	18/11/1936	0	0
João Augusto de Silva	1134008	54	M	05/03/11	10	20	16	1	1	1	1	19	90%	126	3	6	2	1	1	02/03/1958	0	0
Joninho (CARLOS VIEIRA)	1133009-1	44	M	04/03/09	10	34	17	1	1	1	1	26	70%	21	1	3	2	1	1	19/05/1947	0	0
Ana Maria Rodrigues de Carvalho	0088177-4	56	M	03/06/11	16	17	13	1	1	1	1	16	90%	7	0	3	1	0	0	05/09/1953	0	0
JOÃO BATISTA DE ALMEIDA	2126004-7	60	M	08/06/11	6	17	10	1	1	1	1	27	100%	28	1	10	2	4	1	08/03/1991	0	0
João Gomes	86780-2	66	M	08/06/11	10	17	7	1	1	1	1	20	90%	12	2	6	2	6	0	02/07/1946	0	0
JOSE GERALDO DA SILVA	1140004	50	M	13/04/2011	3	30	17	1	1	1	1	19	90%	84	3	7	3	3	1	05/02/1964	0	0
Priscila Almeida Rosa Delencino	11160445	47	M	13/02/2011	10	30	14	1	1	1	1	23	90%	37	0	10	2	7	0	14/06/1964	0	0
Walter Baracati	88620-6	66	M	15/06/2012	2	16	6	1	1	1	1	20	100%	37	1	10	2,5	1	0	09/03/1960	0	0
Madson Angelo Fari	11314026	74	M	17/01/2012	1,6	20	9	1	1	1	1	23	90%	30	2	16	2,5	1	0	08/08/1937	0	0
Geraciara Evangelina dos Anjos	6202002	50	M	16/06/2011	1	26	22	1	1	1	1	19	90%	116	0	6	1	1	0	08/08/1968	0	0
Roberto de Costa Guimarães	11024006	47	M	16/06/2011	1	19	6	1	1	1	1	27	90%	7	0	6	1	2	0	23/04/1949	1	0
Elcio Lúcio dos Santos	206864	66	M	19/01/2013	3	21	14	1	1	1	1	19	90%	37	3	6	2	3	0	11/09/1944	0	0
Roberto Lopes Barreto	861111-4	60	M	20/10/2012	1	16	11	1	1	1	1	23	90%	37	1	10	2,5	1	0	02/03/1950	0	0
JOSE MARCELO FURBERIA	11320114	60	M	21/02/2012	3	10	6	1	1	1	1	21	90%	47	1	16	3	2	0	25/03/1950	0	1
Silvia Lima	8798034	49	M	24/01/2012	1	6	6	1	1	1	1	24	90%	14	0	10	1	0	0	16/03/1969	0	0
Adriana Silveira Amado	1110034	59	M	26/06/2012	2	28	9	1	1	1	1	24	90%	25	7	10	2	2	1	18/11/1988	0	0
JOSE MARCOS GONÇALVES	1141008-3	50																				
Apelido Fernando Barbosa	8660122	50	M	26/06/2011	5	36	21	2	2	1	1	7	90%	24	2	6	3	3	1	08/08/1947	0	0
Dirceu Santana	10902003	60	M	26/06/2011	10	26	19	2	2	1	1	26	90%	21	1	10	3	6	1	25/12/1950	0	0
Francisco M. Moreira	8612040	71	M	12/02/2011	12	13	14	2	2	1	1	27	90%	26	1	6	2	12	1	18/11/1938	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8612040	66	M	12/02/2011	6	18	16	2	2	1	1	27	90%	42	3	3	1	0	0	05/04/1944	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26	1	10	1	1	0	0	0	0
Paula Carolina de Mendonça	8660106	66	M	12/02/2011	10	19	16	2	2	1	1	19	90%	26								